

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

841

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean ROYER

Né le 9 août 1911 à Dijon (Côte d'Or)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

LA SUBSTANCE D'ORIEL

EN DERMATOLOGIE

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1935

118

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean ROYER

Né le 9 août 1911 à Dijon (Côte d'Or)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

LA SUBSTANCE D'ORIEL
EN DERMATOLOGIE

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERG.
Hygiène et clinique de la première enfance.	Marcel LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies des enfants	H. CLAUDE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GOUGEROT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GUILLAIN.
Clinique des maladies du système nerveux	LEMIERRE.
Clinique des maladies infectieuses	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MOCQUOT.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
BÉNARD (Henri) . .	Pathologie médicale.
BOULIN . . .	Pathologie médicale.
BULLIARD . .	Histologie.
CATHALA .	Pathologie médicale.
CHEVALLIER .	Pathologie médicale.
DOGNON. . .	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD . .	Parasitologie.
GASTINEL . .	Bactériologie.
De GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET . . .	Physiologie.
GIROUD . . .	Histologie.
HAGUENAU .	Pathologie médicale.
HALPHEN . .	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD. . .	Pharmacologie.
HUGUENIN . .	Anatomie pathologique.
JOANNON . .	Hygiène.
JUSTIN-BESANÇON. .	Hydrologie.
LABBÉ (Henri). .	Chimie biologique.
LACOMME . .	Obstétrique.
LANTUÉJOL .	Obstétrique.
LAROCHE(Guy) .	Pathologie médicale.

MM.	
LEMAIRE . .	Pathologie expérimentale.
LEVEUF . . .	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY .	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSY.	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU . .	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN . .	Pathologie médicale.
OBERLING . .	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS . .	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES . . .	Obstétrique.
RICHET . . .	Physiologie.
SANNIÉ . . .	Chimie biologique.
SÉNÈQUE . . .	Pathologie chirurgicale.
TROISIER . .	Pathologie expérimentale.
TURPIN . . .	Pathologie médicale.
VIGNES . . .	Obstétrique.
WILMOTH . .	Pathologie chirurgicale.

III — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE .	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET . .	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT . .	Physiologie.

MM.	
LEROUX . . .	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
ZIMMERN . .	Physique.

IV — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BROCQ	Clinique chirurgicale.
ABRAMI . . .	Clinique médicale.	CADENAT . . .	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN . . .	Clinique médicale.	GATELLIER. . .	Clinique chirurgicale.
BRULE. . . .	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
CHABROL . . .	Clinique médicale.	MOURE	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	QUENU	Clinique chirurgicale.
DONZELOT . . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ. . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	VELTER	Clinique chirurgicale.
HARVIER. . . .	Clinique médicale.	ECALLE	Clinique obstétricale.
LIAN	Clinique médicale.	GUENIOT. . . .	Clinique obstétricale.
SÉZARY	Clinique médicale.	LE LORIER . . .	Clinique obstétricale.
VALLÉRY - RA-		LÉVY-SOLAL . .	Clinique obstétricale.
DOT (Pasteur)	Clinique médicale.	METZGER . . .	Clinique obstétricale.
BASSET / . . .	Clinique chirurgicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur GOUGEROT

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
de présider notre thèse, hom-
mage de reconnaissance et de
haute considération.*

A NOTRE MAITRE

A Monsieur le Docteur CLÉMENT SIMON

Médecin de l'Hôpital St-Lazare
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous guida constamment dans
ce travail et fut pour nous un
maître bienveillant, en témoi-
gnage de notre reconnaissance,*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Monsieur le Professeur ACHARD.

Monsieur le Professeur DELBET.

Monsieur le Docteur LAUBRY.

Externat :

Monsieur le Professeur SORREL.

Monsieur le Professeur JEAN QUÉNU.

Monsieur le Docteur MARCEL PINARD.

Monsieur le Docteur JACOB.

Monsieur le Docteur TINEL.

Monsieur le Professeur JEAN CATHALA.

A MES MAÎTRES DU VAL DE GRACE

A Monsieur le Professeur G. SIMON

Professeur de Physique à la Faculté des Sciences de Dijon

*Qui nous a donné tant de preuves
de bienveillante affection.*

INTRODUCTION

Le problème de l'allergie, qu'il s'agisse d'allergie cutanée ou d'allergie humorale a suscité et suscitera encore de nombreux travaux. Un grand pas serait déjà accompli dans l'explication du mécanisme biologique de l'allergie si l'on démontrait la réalité de la réaction antigène-anticorps dans les manifestations allergiques. Aussi faut-il vérifier toutes les théories qui tendent à nous éclairer sur ce sujet.

Notre travail n'a pas la prétention de jeter un jour nouveau et définitif sur ce complexe délicat mais simplement de contrôler et de vérifier un faisceau de recherches et de faits qui ont été avancés ces années dernières et dont l'intérêt est important : les travaux d'Oriel et de ses collaborateurs.

En effet, s'il faut en croire ces auteurs, nous pouvons chez chaque malade allergique isoler un antigène spécifique, nous pouvons l'extraire, le voir, le palper, et même l'utiliser pour le traitement de l'affection allergique de ce malade. Quel argument en faveur des réactions antigènes-anticorps !

Nous rapportons dans cette thèse les recherches et

les travaux expérimentaux que nous avons exécutés sous la direction de notre maître M. le Dr Clément Simon, à l'hôpital Saint-Michel. Ce travail, qu'il nous a inspiré est plus son œuvre que la nôtre. Il nous a guidé, conseillé durant les quelque dix mois qu'a duré notre expérimentation. Nous ne saurions trop le remercier de sa sollicitude à notre égard.

Le premier chapitre de notre thèse sera l'exposé des travaux d'Oriel et de ses collaborateurs.

Le deuxième sera consacré aux travaux de contrôle qu'a fait naître la théorie d'Oriel ; tout d'abord les travaux anglais, puis les travaux français de l'école lyonnaise.

Dans un troisième chapitre on trouvera des observations personnelles, tout d'abord celles où nous n'avons pas pu faire un traitement par la substance d'Oriel, puis celles des malades traités par cette substance.

Nous exposerons dans le quatrième chapitre ce que nous avons appris de la pratique de cette substance, ce qu'il faut penser de sa composition chimique, de sa nature antigénique, de sa spécificité, de sa valeur thérapeutique et de la place nosologique que l'on peut lui assigner.

Le cinquième chapitre sera nos conclusions.

CHAPITRE PREMIER

TRAVAUX D'ORIEL ET DE SES COLLABORATEURS

I. — Historique

C'est en poursuivant des recherches générales sur la composition des humeurs des malades allergiques que deux auteurs anglais Oriel et Barber ont été conduits à élaborer leur théorie. Leurs travaux publiés dans la revue « The Lancet », et dans les comptes rendus de la Société Royale de Médecine, s'échelonnent sur une période d'environ cinq années de 1928 à 1933. Aussi ne faut-il pas chercher dans leurs travaux un dogme immuable mais une théorie qu'ils ont construite pièce par pièce, au fur et à mesure de leur expérimentation.

L'étude de la composition chimique de leur substance, la recherche de ses propriétés biologiques, l'analyse des conditions de sa production devaient conduire Oriel et Barber à en chercher l'utilisation thérapeutique.

De cette théorie, qui se trouve dispersée dans de nombreux articles et mémoires, nous avons cherché à faire un résumé ou mieux une synthèse qui représente la conception d'Oriel le plus fidèlement que nous l'avons pu.

II. — Préparation

Oriel et Barber remarquèrent la présence d'une « réaction à l'éther » dans les urines des malades en paroxysmes allergiques.

« Acidifier les urines avec de l'acide sulfurique ajouter de l'éther et ajouter le mélange urines-éther. Laisser reposer ; au bout de dix minutes le liquide se sépare en deux couches ; la couche éthérée s'opacifie et devient visqueuse, parfois même se prend en masse »

Telle était la technique primitive qui permit aux auteurs anglais de séparer un précipité ; mais l'expérience de leurs réactions leur permit d'y apporter des corrections et des améliorations. A deux reprises en 1932 Congrès de l'Asthme et en 1933 dans « The Lancet », ils publièrent des mises au point de la préparation ; voici leur technique définitive : « On place 400 cc. d'urine dans un ballon et on l'acidifie avec de l'acide sulfurique à 25 % jusqu'à virage (au bleu) du papier buvard au rouge Congo. Le colorant indicateur imbibe un papier buvard afin qu'il ne se dissolve pas dans la solution.

L'urine acidifiée est alors agitée vigoureusement

avec de l'éther. Les liquides mis au repos se séparent en deux couches : l'inférieure contenant l'urine est rejetée. La quantité d'éther utilisée est ordinairement le quart du volume de l'urine ; mais si la proportion d'azoté colloïdal est élevée, il peut être utile de se servir d'une plus grande quantité d'éther.

On laisse ensuite reposer la couche supérieure ; elle se sépare en deux couches dont on rejette l'inférieure.

On ajoute alors l'alcool à la couche éthérée jusqu'à ce que la précipitation soit complète. D'ordinaire il faut une quantité d'alcool plus grande que la quantité déjà utilisée d'éther pour une précipitation complète.

Le précipité obtenu est centrifugé ; on rejette le mélange alcool-éther et on dissout le précipité d'eau distillée. Si on a utilisé 400 cc. d'urine et que l'on ait recueilli la totalité du précipité dans un tube à centrifuger d'environ 15 cc. la moitié du tube d'eau distillée suffit. Après suspension le tube est de nouveau centrifugé. Le P. H. du liquide surnageant est toujours acide, bien que l'acide sulfurique utilisé ait été éliminé. Une partie du précipité original est dissoute dans la solution acide (portion contenant des substances anorganiques telles que SO_4Ca). La substance azotée au contraire, insoluble dans une solution acide, se solubilise lorsque le P. H. est ramené à 8,10 par addition d'une solution stérile de NaOH 4/10. La dissolution est instantanée.

Cette solution est additionnée de 9 cc. de la solution d'Evans ($\text{pH} = 4,7$).

Oriel vérifie la stérilité par culture et fait des solutions de concentration allant de 1/10.000 à 1/1.000.000.

III. — Composition chimique

La réaction à l'éther de Barber et Oriel se rapproche d'une réaction que l'on trouve dans les vieux traités de chimie : la réaction de Jacquemet et Labattu qui ne diffère de la réaction d'Oriel que par l'absence d'acidification. Ces auteurs étaient arrivés à penser qu'il s'agissait là d'une albumose. Il ne nous a pas paru qu'Oriel et Barber aient connu cette vieille réaction tombée dans l'oubli, mais il est frappant de voir qu'ils arrivent à la même conclusion : il s'agirait là d'une protéose. Mais que sont les protéoses ? Ce sont des corps qui prennent place entre les albumines et les acides aminés dans l'échelle de dégradation des protides ; ces corps forment avec les peptones le groupe fort à la mode actuellement des polypeptides. Nous verrons quelle importance présente cette remarque dans la discussion de la genèse de la substance d'Oriel. Ces corps présentent de nombreuses caractéristiques chimiques qu'Oriel dit avoir mises en évidence. Pour la clarté de la pensée, contentons-nous des deux propositions suivantes empruntées à la remarquable thèse de Charpy :

1) Ce n'est pas une albumine car elle ne précipite pas à la chaleur ;

2) Ce n'est pas un acide aminé car elle donne la réaction du biuret.

C'est donc un corps intermédiaire ; une protéose.

Nous verrons que sur les réactions chimiques nos résultats ne concordent pas avec ceux des auteurs anglais.

IV. — Propriétés biologiques

Les idées définitives d'Oriel peuvent être résumées de la façon suivante.

« La substance extraite des urines, nommée protéose, possède les qualités d'un antigène spécifique, mais ces qualités antigéniques n'apparaissent qu'au moment des paroxysmes allergiques ».

Ces conclusions sont le résultat des nombreux travaux d'Oriel. Il fonde ses assertions sur des faits expérimentaux que nous allons brièvement exposer.

Son argument principal réside dans la faculté de pouvoir obtenir des tests cutanés positifs avec la protéose ; d'après lui intradermoréaction, cutiréaction, épidermoréaction se montrent positives si on les pratique sur la peau de sujets atteints de maladies allergiques à condition de se servir de la protéose de ce même sujet. Ces réactions seraient plus intenses si la concentration de la solution de protéose était plus forte. Mais si l'on répétait la même expérience chez des sujets normaux, ces tests resteraient négatifs. On voit la valeur de ces expériences et nous aurons à revenir sur nos résultats à ce sujet.

Le deuxième argument d'Oriel n'est pas à dédaigner : Il s'agit de la réaction de Prausnitz-Kustner. On sait toute la valeur de cette réaction, et Oriel prétend que la protéose donne des réponses positives à cette réaction. Voyons quelle technique lui a permis d'énoncer ces faits : Il prélève quelques cent. cube de sérum d'un malade allergique et d'autre part extrait des urines du

même sujet sa protéose. Sur le bras d'un sujet sain il injecte, en un point repéré, un dixième de cc. du sérum prélevé ; il attend vingt-quatre heures et en ce même point il injecte un dixième de c.c. de solution de la protéose. Si on suppose que la protéose est l'antigène, que le sérum contient les anticorps nous réalisons localement la réaction antigène-anticorps. Oriel obtient des réponses positives et tire, de là, la preuve de la nature antigénique et de la spécificité de la protéose.

Mais pour mieux convaincre les contradicteurs qui furent nombreux, il alla plus loin et dans une épreuve ingénieuse montra la spécificité de la protéose ; il réalisa avec celle-ci *l'épreuve de Dâle*. Voici cette épreuve :

« On prélève le sérum et la protéose d'un malade allergique ; on sensibilise un cobaye par une injection préparante avec le sérum prélevé. L'utérus de ce cobaye ainsi sensibilisé est isolé 24 heures plus tard dans du liquide de Ringer ; nous allons maintenant ajouter à ce liquide quelques centimètres cubes d'une solution de la protéose du même malade : Nous obtenons une contraction du muscle utérin.

Recommençons la même expérience, mais avec un utérus non sensibilisé, la protéose ne donne pas de contraction ».

Oriel a même été plus loin ; il prétend que la spécificité de la protéose est une spécificité de groupe. La protéose ne serait plus alors une caractéristique individuelle mais une caractéristique morbide.

Tests cutanés positifs, réaction de Prausnitz-Rüstner, épreuve de Dâle. Cette triade autorisait Oriel à avan-

cer la proposition que nous avons relatée au début de ce paragraphe.

Nous verrons lorsque nous exposerons nos recherches, ce que l'on doit penser des tests cutanés.

Les contradicteurs ont montré que le sujet normal avait dans ses urines une petite quantité de protéose ; c'est ce qui explique qu'Oriel a dû préciser que ces qualités avancées n'apparaissaient que pendant les paroxysmes allergiques.

V. — Propriétés thérapeutiques

Il était naturel que la protéose ait son application thérapeutique et Oriel a cherché à l'utiliser dans le traitement des maladies allergiques ; il a réussi à mettre au point une méthode de désensibilisation spécifique que voici.

1) QUE FUT SON MODE D'APPLICATION ?

Il fit préparer des dilutions de substance P à 1/1.000.000, 1/100.000 et à 1/10.000 ; chez les sujets à traiter il pratique au préalable les tests cutanés avec ces dilutions. Ayant ainsi tâté la susceptibilité individuelle du sujet, il administre par voie intradermique ou sous-cutanée des quantités infinitésimales et progressivement croissantes de protéose, à raison d'une injection par semaine.

2) QUELLES AFFECTIONS TRAITA-T-IL AINSI ?

Tout d'abord des dermatoses : Urticaire chronique, œdème angioneurotique, prurigo, maladie de Dühring,

eczéma diathésique, psoriasis, puis des cas d'asthme allergique.

3) AVEC QUELS RÉSULTATS.

Dermatoses allergiques : 87 % de résultats favorables dont 70 % de guérisons ; 13 % d'échecs.

Asthme : 74 % de résultats favorables dont 17 % de guérisons absolues ; 26 % d'échecs.

A noter le nombre et la qualité des succès. Nous verrons que nous n'avons malheureusement pas de pareils résultats.

Ces traitements apportèrent d'ailleurs à Oriel des arguments nouveaux pour étayer sa conception nosologique de la protéose.

Les résultats favorables étaient de gros arguments en faveur de la spécificité. Oriel constata aussi la production fréquente de réactions locales et générales. Ces dernières sont de peu d'importance mais il n'en est pas de même des réactions focales. Celles-ci peuvent être graves, surtout dans l'asthme obligeant à tâter la susceptibilité du malade.

Ceci était encore un argument en faveur de l'activité de la substance P.

VI. — Place nosologique

Oriel pense que la protéose est une substance complexe qui sert de support à l'antigène spécifique. Cette protéose serait un antigène secondaire produit par un foie sensibilisé peut-être même avec d'autres

tissus en contact avec l'antigène primaire ; cette conception est bien résumée dans la thèse de Charpy de la façon suivante :

- 1) Réaction de l'organisme à l'introduction d'un antigène primaire = formation d'un antigène secondaire ;
- 2) Actions de cet antigène secondaire sur les tissus = manifestations allergiques.

Et Oriel, dans l'un de ses articles, termine en citant une phrase de Darier sur la protéose au congrès de Copenhague.

« La protéose nous munit d'une poudre blanche qui est le lien (longtemps recherché) entre le verre de lait et la crise colloïdo-clasique ».

CHAPITRE DEUXIÈME

LES TRAVAUX DE CONTROLE

I. Travaux anglais et américains

La découverte d'Oriel provoqua une éclosion de travaux de contrôle, d'abord en Angleterre, puis aux Etats-Unis. Des controverses touchant parfois à la violence, affrontèrent partisans et détracteurs de la protéose. Toutefois il faut dès à présent noter que les travaux qui, à la lecture, semblent présenter le plus de garanties sont, à coup sûr, ceux des partisans.

Voyons d'abord les partisans : Ils apportent des résultats en général concordants, bien que différents parfois sur des points de détail ; ils s'attachèrent au début à démontrer la spécificité de la protéose et leurs premiers travaux portèrent sur les tests cutanés. Ils comparent les tests chez les sujets normaux, chez les sujets allergiques avec les réactions à l'eau, à la peptone, au pollen. Leurs statistiques sont très favorables :

Le Docteur N. Burgess, de Bristol, a beaucoup travaillé la question, et dans trois articles consécutifs a donné

són opinion. Le premier article de cet auteur est un travail paru dans le *British-Médical Journal*, et porte sur les réactions cutanées : L'auteur, bien que favorable, ne peut affirmer la spécificité. Dans un deuxième travail Burgess rapporte ses résultats cliniques, satisfaisants surtout dans l'eczéma et l'urticaire chronique. Sur un lot de 26 cas traités il rapporte 35 % de guérison, 38 % d'amélioration, pour 27 % d'échec. Il note que la protéose paraît excrétée en quantité légèrement plus considérable chez le sujet allergique et il a obtenu 67 % de tests intradermiques positifs. C'est dans les cas guéris ou améliorés que les tests se montrèrent positifs pour se négativer après la cure.

Le troisième article a trait à l'autohémothérapie ; l'autohémothérapie ne lui a pas paru avoir d'action sur la quantité de protéose ; il obtint là encore 60 % de tests positifs à la substance P, tests qui se négativèrent par l'autohémothérapie quand elle guérit ou améliora le malade.

Pour résumer, Burgess est très favorable et paraît convaincu de la spécificité de la substance P.

PERCIVAL, MURRAY LYON, STWEART, dans un article du *British Medical Journal*, confirment la réalité des tests cutanés apportés par Oriel et Barber et ils ont obtenu eux aussi une réaction de Prausnitz-Küstner positive et concluent à la spécificité.

Un autre groupe de chercheurs W. YEOMAN MILLER, RUTHERFORD, donnent leur opinion dans un article de *The Lancet*. Ils trouvent 50 % de tests positifs et des résultats thérapeutiques satisfaisants.

Deux autres auteurs DARLEY et WITEHEAD, dont Oriel cite les travaux, auraient obtenu des résultats du même ordre dans le rhume des foins ; sur 13 cas : 13 réactions positives, 6 guérisons complètes 6 guérisons partielles, un cas non traité.

Un chercheur américain G. MARTYN qui a publié avec le Dr Mills de Los Angeles, un mémoire « Urinary Proteose in ocular Allergy » a bien voulu nous envoyer son opinion définitive sur la protéose. Son avis est particulièrement favorable et il dit obtenir de très bon résultats dans l'allergie oculaire en employant des quantités infinitésimales de protéose en injections intra-dermiques.

Passons maintenant aux détracteurs ; ils sont moins nombreux, mais plus catégoriques et plus violents. Leur chef de file est le docteur FREEMAN qui a donné beaucoup de travaux sur cette question. Il dénie à la protéose toute spécificité, toute qualité thérapeutique et la rejette définitivement.

BRUCE PEARSON, Alfred BROWN et MUNRO, sont du même avis et la question de la protéose ne mérite plus, selon ces auteurs, qu'on y prête attention.

Certains auteurs sont plus éclectiques et tout en reconnaissant à la découverte d'Oriel une certaine valeur, s'attachent, comme le professeur STROM VAN LEEUVEEN, à en préciser les limites et la portée.

En définitive la question est très discutée ; mais il est un point qui rallie toutes les opinions. Les auteurs ont tous trouvé dans les urines une réaction à l'éther positive et admettent tous la réalité de la protéose. Sur la spé-

cificité et les qualités thérapeutiques, les avis sont partagés bien qu'à la lecture l'impression soit plutôt favorable.

II. — Les travaux français

La première observation de malade traité par la substance d'Oriel en France est, à notre connaissance, due à M. Sézary. Ce dernier l'a publiée en 1931, et Feuillette l'a rapportée dans sa thèse en 1933. Il s'agissait d'un cas de purpura rhumatoïde récidivant qui avait donné une réponse positive à l'intradermoréaction et à l'épidermoréaction à la substance P. Cet auteur avait eu l'idée d'injecter la substance P dans les veines, mais avait ainsi déclenché un choc violent ; le traitement par la protéose n'avait pas donné de résultat. Cette observation resta isolée.

Deux ans plus tard sous l'impulsion du Professeur agrégé Gaté, l'école lyonnaise reprit le sujet. Toute une série de remarquables recherches fut publiée et on en trouve un résumé dans la très belle thèse de Charpy. *La substance d'Oriel dans les maladies allergiques* (Lyon, 1934). Avec Charpy il faut citer les noms de Thiers, Cuilleret qui ont travaillé la question. Thiers a étudié cette substance au point de vue chimique, a mis au point une technique d'extraction de la protéose qu'il est utile de rappeler ici car c'est cette technique que nous avons employée.

Le principe de notre méthode d'extraction, écrit M. Thiers, est le suivant : extraction par l'éther en mi-

lieu acide. Evaporation de l'éther à la température du laboratoire. Précipitation de la substance par l'alcool au pH rose de la phénolphtaléine.

En voici les détails :

1° Un volume V d'urines est acidifié avec de l'acide sulfurique à 25 %, jusqu'à ce que le papier au rouge congo vire au bleu. On le secoue violemment avec un volume environ $\frac{V}{2}$ d'éther et on laisse reposer au moins une heure dans une grosse ampoule à décantation ;

2° On obtient un liquide inférieur formé par de l'urine acide et un liquide supérieur formé par de l'éther contenant du mucus visqueux ; tantôt le mucus est uniformément réparti dans l'éther, tantôt il tend à s'en séparer spontanément. Dans tous les cas on élimine la couche formée par de l'urine acide ;

3° On fait passer la couche supérieure (éther + mucus) dans une capsule de porcelaine et on laisse l'éther s'évaporer complètement, à l'abri de la poussière (le plus simple est de laisser cette évaporation se faire toute seule pendant la nuit dans une hotte). On obtient alors un liquide jaune, acide, trouble contenant des placards brunâtres et friables formés par du mucus. On les élimine par centrifugation très courte, car on n'a pas intérêt à obtenir un liquide limpide ;

4° On précipite le volume N de liquide ainsi obtenu par un volume 4 N d'alcool à 95°. A ce moment on verse une goutte de phénolphtaléine puis de la soude concentrée de façon à ce que, si l'on versait une goutte de plus de soude, le liquide serait franchement rose (Il est facile de

constater que tant que le milieu est acide l'adjonction d'une goutte de soude provoque un flocculat abondant);

5° Après environ 10 minutes on filtre sur papier filtre ordinaire monté sur un Büchner et une fiole à vide, le liquide précédent. Le précipité reste sur le filtre et on le lave trois fois avec de l'alcool à 95°, jusqu'à neutralité de l'alcool de lavage ;

6° On fait sécher à l'étuve à 37°, et la substance blanche qui tapisse le filtre est recueillie dans un tube stérile ;

7° Cette poudre est entièrement soluble dans une solution de composition :

$\text{PO}^2 \text{KH}^4$		3 gr. 63
$\text{PO}^4 \text{NO}^2$		14 gr. 31
Na Cl.		50 gr.
$\text{H}^2 \text{O q. s.}$		1000 c. c.

S'il reste de petits flocons en suspension, il faut les éliminer par centrifugation. On répartit ensuite la solution en ampoules de 1 c. c. que l'on stérilisera par tyndallisation ».

Thiers partant de l'idée que la substance P était formée par le foie, a recherché et trouvé la protéose dans la bile. Il l'a cherchée aussi, et trouvée dans la sérosité des vésicules et des bulles des dermatoses. Il a publié récemment la technique de recherche de la protéose dans ces humeurs.

Nous avons déjà dit que le travail de Charpy était immense et qu'à lui revient le mérite d'avoir le premier en France, déchiffré, classé et employé la méthode d'Oriel : ses résultats sont les suivants :

- a) les tests cutanés s'avèrent positifs dans 30 % des cas environ, douteux dans 15 % et négatifs dans 50 % ;
b) les résultats thérapeutiques se résument ainsi :

Guérisons complètes . . .	42 %
Améliorations notables . .	29 %
Echecs	29 %

Le brillant tableau des 38 observations de Charpy paraît un gros progrès pour qui connaît les mécomptes de la thérapeutique en cette matière ; les observations, très instructives n'emportent cependant pas la conviction ; ce qui s'impose à la lecture de ce travail, c'est la certitude qu'ont les auteurs lyonnais de la spécificité de la substance P. Le professeur Savy vint lui-même, dans un article paru dans la *Presse Médiale* en 1934, appuyer de son autorité l'opinion de Charpy.

Plus récemment encore trois auteurs lyonnais MM. Saby, Raymond, Paupard, ont publié les résultats du traitement de 10 cas par la méthode d'Oriel. Les résultats sont favorables et les tests cutanés positifs.

Charpy a publié trois nouvelles observations où il a pu faire le traitement, semble-t-il, avec succès.

Tous ces auteurs insistent sur le fait que les réactions cutanées ne préjugent pas du résultat de la thérapeutique et que les tests négatifs ne doivent pas être interprétés, comme une contradiction au traitement par la protéose.

En résumé : Oriel a trouvé dans l'école lyonnaise une confirmation nette et catégorique de sa théorie qui nous a incité à entreprendre des recherches.

OBSERVATIONS

Observations négatives

Les malades, dont les observations sont rapportées ci-dessous, ne présentèrent pas dans leurs urines de substance P quoique la réaction à l'éther ait donné souvent un précipité inutilisable.

Eczémas

Obs. 1. — Mme Cord..., concierge, âgée de 25 ans, vient consulter pour une éruption des mains ayant débuté il y a trois ans et évoluant par poussées ; à l'examen on note 2 ou 3 placards sur chaque main ; ce sont des placards d'eczéma vrai avec lichénification ; à la périphérie quelques vésicules. Suintement léger et prurit intense, pas de substance P dans les urines.

Obs. 2. — Madame Bow..., âgée de 44 ans, vient consulter pour éruption traînant depuis neuf mois ; à l'examen on note sur chaque bras une grande plaque d'eczéma vésiculopapuleux infecté ; sur l'avant-bras un placard ; prurit violent. Dans les urines, traces non utilisables de substance P.

Obs. 3. — Mme Ha..., âgée de 36 ans, vient consulter pour éruption datant de 48 heures ; depuis un an environ elle présentait au doigt une plaque d'eczéma nummulaire traité vainement ; il y a trois jours début par des placards sur les mains et les avant-bras ; depuis 24 heures généralisation au cou et au menton ; à l'examen il s'agit d'eczéma papulo-vésiculeux en placards sur les bras, avant-bras, cou et menton ; prurit intense ; pas de substance P dans les urines.

Urticaires

Obs. 4. — Mme Mi..., âgée de 39 ans ; crise d'urticaire chronique à type d'urticaire bulleux s'accompagnant d'œdème de Quincke chez une hérédité spécifique. Pas de substance P dans les urines.

Obs. 5. — Mme Fl... Berthe, âgée de 38 ans ; souffre depuis un an de crises d'urticaire après chaque repas quelle que soit la nourriture et quelle que soit sa quantité. Ces crises commencent 1/4 d'heure à 1/2 heure après le repas ; elles sont accompagnées d'un prurit intense. Substance P en quantité inutilisable dans l'urine et impossible à recueillir.

Prurits

Obs. 6. — Mme Br... Céline, âgée de 36 ans ; prurit ayant débuté il y a un an tout d'abord au niveau des seins ; depuis démangeaisons très vives, continues surtout aux seins, empêchant la malade de dormir. Recherche de la substance P à 3 reprises successives. Toutes 3 négatives ; la deuxième de ces recherches a été effectuée en plein paroxysme d'une crise de prurit d'une violence extrême.

Obs. 7. — Mme L... Fernande. Prurit généralisé datant de 4 ans, avec nombreuses lésions de grattage accompa-

gnées de papules de prurigo et de petites syncopes des extrémités. On ne peut séparer de substance P.

Obs. 8. — Mme Mic..., Françoise. Prurit généralisé avec poussée d'urticaire ; a déjà présenté il y a deux ans un prurit avec lichénification de la grande lèvre droite Pas de substance P dans les urines.

Acné

Obs. 9. — Mlle Du. ., âgée de 28 ans, vient consulter pour une acné vulgaire surtout papuleuse, siégeant sur le visage, sur le dos et le thorax. La réaction à l'éther donne bien un précipité mais il est pratiquement inutilisable.

Psoriasis

Obs. 10. — M. Sus... Albert, âgé de 26 ans ; psoriasis généralisé datant de 4 ans en pleine poussée, pas de substance P dans les urines.

Observations positives

Eczémas

Obs. 11. — Mme Gen..., âgée de 45 ans, femme de chambre. Vient consulter pour une éruption datant de un mois environ, l'éruption a débuté par la main gauche, puis s'est étendue ensuite aux avant-bras, puis au visage.

A l'examen il s'agit d'un eczéma professionnel avec plaques sur le dos des deux mains ; éléments disséminés (métastatiques) sur les avant-bras, les bras, le cou, le visage, les cuisses. A eu, il y a dix ans, une poussée semblable, il y a un an poussée d'eczéma suintant, actuellement prurit intense.

Amélioration rapide avec nitrate et pâte camphrée et autohémothérapie. Le 20 novembre : rechute ; le prurit qui s'était calmé revient ; on envoie au laboratoire pour recherche de la substance P ; la réaction à l'éther donne une substance P de couleur jaune assez abondante.

Le 21 novembre on pratique intradermoréaction à la substance P à 1/1.000.000, 1/100.000 et 1/10.000 et une réaction à l'eau distillée : pas de réponse précoce.

Le 21 novembre dans la soirée aréole rose de 5 mm. de diamètre autour de l'intradermo à 1/10.000. Aréole rose vif, un peu infiltrée, de 5 mm. de diamètre environ autour de l'intradermo à l'eau distillée.

Le 22 novembre, seule persiste l'aréole à l'eau ; on fait par erreur une auto-hémothérapie.

Le 24 novembre, seule persiste la réponse à l'eau distillée sous forme d'une tache papuleuse rouge et douloureuse ; on fait alors une injection de 1 cc. de 1/1.000.000 sous la peau de l'autre bras ; le soir de l'injection poussée fébrile avec douleur au point de l'injection et aux lieux des tests.

Le 28 novembre, eczéma très amélioré ; les éléments des cuisses sont pratiquement guéris ; persistance de la réponse à l'eau distillée ; on injecte 1 cc. de S. P. à 1/100.000 sous la peau.

Le 3 décembre, on injecte 1 cc. de S. P. à 1/10.000 sous la peau.

Le 5 décembre nouvelle poussée eczémateuse avec prurit, mais moins intense qu'auparavant.

Le 7 décembre, au lieu de l'injection précédente s'est développé un halo rougeâtre prurigineux qui a duré 24 heures.

Le 10 décembre injection de 1 cc. à 1/10.000.

Le 13 décembre, malade très améliorée ; prurit disparu, plus d'éruption sur la face et les bras ; seul persiste le placard du dos des mains : la réponse à l'eau reste sous la forme d'un nodule rougeâtre et dur. Injection de 1 cc. sous-cutané à 1/10.000.

Le 20 décembre la malade est considérée comme guérie et on lui fait, ce jour, sa dernière injection sous-cutanée de 1/10.000.

En résumé :

Eczéma ;

Intradermo-réaction faiblement positive ;

Guérison.

Obs. 12. — M. Mach... Jean, maçon, âgé de 50 ans, vient consulter le 16 janvier pour une éruption chronique dont le début remonte à 5 mois ; on note à l'examen, sur le dos des mains et dans les espaces interdigitaux, sur le tiers inférieur des avant-bras une dermatose constituée par rougeur, desquamation et vésiculation. Le malade se plaint de ne pas pouvoir fermer les mains. Prurit. Traité pendant la semaine du 16 au 23 janvier par nitrate d'argent et pâte de zinc camphrée, sans résultat ; on envoie le malade au laboratoire pour recherche de la substance P. L'éther réaction donne une substance blanche assez abondante.

Le 23 janvier état stationnaire malgré la pommade réductrice faible ; on pratique les tests ; 4 intra-dermoréactions ; solutions à 1/1.000.000, 1/100.000, 1/10.000 et solution d'Evans ; une cutiréaction à 1/10.000.

Le 25 janvier, tous les tests sont restés négatifs on fait 1/2 cc. de la dilution à 1/1.000.000 en sous cutané.

Le 30 janvier, état stationnaire ; une injection sous-cutanée de 1 cc. à 1/100.000.

Le 4 février, une légère amélioration se dessine ; on injecte 1 cc. à 1/10.000.

Le 6 février, amélioration notable. Les vésicules ont disparu. Le malade ferme presque complètement ses mains, la rougeur et la desquamation ont diminué ainsi que le prurit ; on injecte ce jour 1 cc. à 1/10.000.

Le 11 février, ; on injecte sous la peau 1 cc. à 1/10.000.

Le 13 février, retour du prurit ; il reste des placards

d'hyperkératose avec fissures et un peu de rougeur. On injecte 1 cc. à 1/10.000.

Le 18 février, une injection de 1 cc à 1/10.000

Le 20 février, il reste de la lichénification et de l'hyperkératose sur la face antérieure du poignet gauche et de petits placards érythémato-squameux sur le bord externe de la main droite ; injection de 1 cc. ; à 1/10.000.

Le 25 février, nouvelle poussée d'éléments vésiculeux sans prurit ; injection de 1 cc. à 1/10.000 en sous-cutané.

Le 27 février, injection de 1 cc. à 1/10 000.

Le 4 mars, injection de 1/4 cc. en intradermique et de 3/4 cc. en sous cutané de la dilution à 1/10.000.

Le 6 mars, grosse amélioration ; il ne reste que peu de chose ; on considère le malade comme pratiquement guéri ; on le fait revenir cependant pour quelques injections de consolidation. Pas de réponse à l'intradermo réaction précédente.

En résumé :

Eczéma professionnel ;

Intradermoréactions et cuti-négatives ;

Guérison.

Obs. 13. — Mme We... Louise, âgée de 35 ans, vient consulter le 13 février 1935 pour : 1) deux larges plaques d'eczéma vésiculeux des avant-bras et du dos des mains avec rougeur vive, vésiculation très abondante, suintement très important ; 2) des séries de vésicules métastatiques allant jusqu'à l'épaule quelques-unes reposent sur une base légèrement infiltrée (papulo vésiculé) prurit très intense.

On fait extemporainement une injection extradermique de 1/10 cc. de la substance P de M. Mach... (obs 12) et on envoie au laboratoire pour recherche de la propre substance de la malade. Traitement local : pâte de zinc.

Le 18 février, l'intradermoréaction faite avec la substance de M. Mach... est restée négative ; l'éther-réaction a montré

la présence dans les urines de la malade d'une substance P blanche ; on pratique les intradermoréactions et la cuti-réaction avec la propre substance de la malade.

Le 20 février, l'éruption paraît subir une exacerbation ; rien au niveau des tests pratiqués le 18. On injecte 1 cc. à 1/1.000.000 sous la peau.

Le 25 février grande amélioration subjective ; on injecte 1 cc. à 1/100.000

Le 27 février, rechute ; éruption sans changement mais énorme exosérose accompagnée d'un retour de prurit violent ; au niveau de l'injection précédente apparition d'un placard rouge violacé de la grandeur d'une pièce de 20 fr. à base indurée et douloureux au toucher, on injecte 1 cc. à 1/10.000.

Le 4 mars, pas de réaction à l'injection précédente on injecte sous la peau 1 cc. à 1/10.000.

Le 6 mars, grosse amélioration subjective et objective diminution de la rougeur et du prurit.

On a pratiqué depuis cette date 10 injections qui n'ont pu amener que le maintien de l'amélioration sans qu'on puisse parler de guérison vraie.

En résumé :

Eczéma vrai ;

Réaction focale ; réponse positive à une injection ;

Amélioration notable sans guérison vraie.

Obs. 14. — M. X .., âgé de 65 ans, est sujet depuis de longues années à des placards d'eczéma tantôt au cou, tantôt sur les jambes, tantôt sur les avant-bras ; il s'agit tantôt d'eczéma vrai vésiculeux, d'autres fois de parakératose psoriasiforme ; de plus il souffre depuis l'âge de 21 ans de coryza spasmodique qui réapparaît chaque année au mois de juin, traité par de nombreuses méthodes y compris le traitement de Sédillot sans résultat.

Le 8 janvier, il présente à l'examen 4 placards de la di-

mension d'une pièce de cinq francs sur la jambe et les avant-bras. Ces placards sont de l'eczéma vrai avec lichénification.

8 injections, à raison de deux par semaine, de S. P. en injections intradermiques et sous-cutanées.

Pas de réponse aux tests, aucun résultat ; on a fait à ce malade un traitement consécutif à l'autohémothérapie sans plus de résultat.

En résumé :

Eczéma ;

Tests négatifs ;

Echec.

Obs. 15. — Mlle J... Françoise, traitée autrefois par M. le Dr Clément-Simon pour eczéma des primevères ; revient consulter le 23 novembre 1934 pour un eczéma séborrhéique du cuir chevelu avec lichénification diffuse du cou ; déjà amélioré par le traitement externe ; fait une poussée d'urticaire après l'ingestion de crevettes :

Le 5 décembre première injection de substance P à $1/10^5$.

Le 10 décembre pas de réponse à l'injection précédente ; deuxième injection de substance P à $1/10^4$; part en voyages de noces le 15 décembre.

Le 22 décembre, aggravation et en même temps réaction aux lieux d'injection de la substance P sous forme d'un petit nodule rouge que la malade compare à un furoncle naissant.

Amélioration en 5 à 6 jours.

Le 21 janvier absolument plus rien (quelques pellicules).

Le 14 février absolument plus rien ; a mangé des crevettes sans poussée urticarienne.

En résumé :

Eczéma séborrhéique ; cas rebelle avec lichénification ; guéri, semble-t-il, en deux injections.

Depuis rechute grave et rebelle à un nouveau traitement par la substance P.

Obs. 16. — M. G..., âgé de 35 ans, observation du Dr Clément Simon. Eczéma avec desquamation alternant avec une forme de parakératose psoriasiforme desquamante. Tests négatifs.

A reçu : 10 injections sous cutanées et intra-dermiques actuellement amélioration nette sans guérison à proprement parler.

En résumé :

Eczéma ;

Tests négatifs ;

Amélioration.

Obs. 17. — Mme De..., âgée de 44 ans, vient consulter le 27 février 1935 pour une éruption datant de trois semaines apparue tout d'abord aux mains ; ayant ensuite gagné les avant bras, le cou et la face ; a déjà présenté des poussées semblables il y a 6 ans.

A l'examen on note sur les mains des placards violacés et craquelés, suintants sans desquamation ; à la périphérie on voit quelques vésicules nettes. Lichénification par plaques ; 2 ou 3 placard de vésicules sur le front, le cou, les avant-bras et les bras ; tous ces placards sont très prurigineux. On donne la pâte de zinc camphrée et on envoie au laboratoire pour recherche de la substance d'Oriel ; la réaction à l'éther donne une substance blanche et abondante.

Le 6 mars, on pratique les tests de haut en bas sur le bras, 4 intradermoréactions à 1/1 000.000, 1/100 000, 1/10.000, et à l'eau, une cuti et une épidermoréaction à 1/10.000 ;

Le 11 mars, pas de réponse aux tests, une injection à 1/10^e le 13 mars pas de changement dans l'éruption ; 1 cc. en sous-cutané à 1/10^e.

Le 18 mars, le 20, le 25, le 1^{er} avril, les 3, 8, 10, 15 avril une injection sous-cutanée de 1 cc. à 1/10 000 ; l'état cutané est inchangé.

Le 17 avril, on prescrit des applications locales de sub-

stance P sur les lésions en pansement épidermique (S. P. à 1/1.000.000) ; on injecte en même temps 1 cc. en sous-cutané.

Le 24 avril, les applications locales de substance P semblent augmenter le suintement ; petite amélioration, une injection de 1 cc. à 1/10.000.

Le 29 avril injection de 1 cc. en sous-cutané de 1/10.000 ; aggravation de l'état.

Le 1^{er} mai on abandonne le traitement car échec.

En résumé :

Eczéma vésiculaire ;

Tests négatifs ;

Echec complet.

Obs. 18. — Mme Le Pe..., âgée de 37 ans, vient consulter le 6 mars pour une éruption datant de 10 mois ; à l'examen eczéma avec vésiculation, lichénification et exosérose ; infection interdigitale, quelques placards sur les avant-bras ; on donne la pâte de zinc et on envoie au laboratoire pour recherche de la substance P.

Le 13 mars, on pratique les tests ; de haut en bas sur le bras droit 4 intradermoréactions à 1/1.000.000, à 1/100.000, à 1/10.000, et à l'eau, une cuti. La réaction à l'éther a donné une substance jaune et assez abondante.

Le 18 mars, tous ces tests sont restés négatifs ; on injecte 1 cc. de 1/1.000.000 sous la peau.

Le 20 mars, 1 cc. de 1/100.000 en sous-cutanée, à partir de cette date la malade reçoit 2 injections par semaine de 1 cc. de substance P à 1/10.000. Vers la 6^e injection, une légère amélioration semble se dessiner ; rechute à la 8^e injection, mais poussée moins forte.

Le 15 avril, on prescrit des applications locales en surplus, en pansement épidermique de S. P. à 1/10^e.

Le 17 avril, c'est moins bien ; les applications locales semblent réactiver les lésions ; sur le bras droit où l'on a

fait les pansements épidermiques reprise du prurit et lésions manifestement plus intenses que sur l'autre bras.

Le 24 avril, les applications locales ne réactivent plus les lésions.

Le 6 mai, le traitement ne semble plus amener d'amélioration, Le malade a reçu à ce jour 14 injections de substance P sous la peau ; on abandonne le traitement.

En résumé :

Eczéma ;

Tests négatifs ;

Petite amélioration passagère.

Obs. 19. — Mme Ha..., âgée de 44 ans, vient consulter le 6 mars 1935 pour une éruption apparue 5 mois auparavant et s'étant progressivement étendue.

A l'examen, eczéma vésiculeux semblant infecté par place ; plusieurs placards à la main droite face dorsale et se continuant entre les doigts avec exosérose assez importante au poignet et à l'avant-bras ; à la main droite éruption beaucoup moins marquée ; un seul espace interdigital est pris.

On prescrit la pâte à l'eau et on envoie au laboratoire pour recherche de la substance P.

Le 13 mars, l'éther réaction a donné une substance jaune et rare ; on pratique les tests cutanés sur le bras de haut en bas : 4 intradermoréactions à 1/1.000.000, à 1/100 000, à 1/10.000 et à l'eau ; une cuti et une épidermoréaction.

Le 18 mars, tous les tests sont restés négatifs ; on injecte 1 cc. à 1/1.000.000 sous la peau.

Le 20 mars, on injecte 1 cc. de substance P. à 1/100.000.

A partir du 25 mars la malade reçoit 2 injections par semaine de substance P à 1/10.000 en sous-cutanée.

On obtient vers la 10^e injection une légère amélioration qui ne se maintient pas. Les quatre dernières injections ont été faites le 1/3 en intradermique les 2/3 en sous-cutanée sans plus de succès.

Le 6 mai, la malade a reçu 14 injections de substance P ; on n'obtient pas d'amélioration ; on abandonne le traitement.

En résumé :

Eczéma ;
Tests négatifs ;
Echec.

Obs. 20. — Mme Vi..., âgée de 53 ans, vient consulter le 6 mars 1935 pour placards d'eczéma professionnel du poignet (face antérieure) et du dos de la main avec lichénification diffuse ; cette éruption date d'environ 6 mois et s'accompagne de prurit violent ; depuis deux jours quelques placards sont apparus sur les avant-bras ; on donne la pâte de zinc camphrée et on envoie au laboratoire pour recherche de la substance d'Oriel.

Le 13 mars, l'éther réaction montre une substance d'Oriel blanche et abondante ; on pratique les tests cutanés sur le bras de haut en bas : 4 intradermoréactions à 1/1.000.000, à 1/100.000, à 1/10.000 et à l'eau ; à l'autre bras cuti et épidermoréaction à 1/10⁴.

Le 18 mars, les tests sont restés négatifs ; on injecte 1 cc à 1/1.000.000.

Le 20 mars, injection de 1 cc. à 1/100.000 ;

A partir du 25 mars on fait deux injections par semaine de substance P à 1/10.000 sous la peau ; comme on n'obtient qu'une petite amélioration subjective on essaye les pansements épidermiques. Chaque soir on fait mettre à la malade un ou deux cc. de substance P à 1/1.000.000 sur les lésions ; ces applications paraissent faire entièrement disparaître le prurit mais cet effet n'est que passager ; on fait les injections 1/3 de 1 cc. en intradermique et 2/3 en sous-cutanée.

Le 15 mai, la malade a reçu 16 injections de substance P, sans aucune amélioration objective ; on abandonne le traitement.

En résumé :

Eczéma professionnel ;
Tests négatifs ;
Echec.

Obs. 21. — M. Re..., âgé de 33 ans, vient consulter le 20 mars 1933 pour une éruption datant de trois mois.

Il s'agit d'un eczéma séborrhéique à type généralisé avec prise de la face, calvitie séborrhéique au début ; cette éruption est très prurigineuse ; on donne la pâte de zinc et on envoie au laboratoire pour rechercher la substance P.

La réaction à l'éther a donné une substance blanche et abondante.

Le 27 mars, on pratique les tests de haut en bas : 4 intradermoréactions à 1/1.000.000, 1/100 000, 1/10.000 et à l'eau, une cuti réaction à la substance P à 1/10.000.

Le 3 avril, les tests sont restés complètement négatifs ; on injecte ce jour 1 cc. de 1/1.000.000 sous la peau,

Le 8 avril pas d'amélioration ; on injecte 1 cc. à 1/100.000.

Le 10 avril état stationnaire ; à partir de ce jour on injecte deux fois par semaine un centimètre cube de 1/10.000 sous la peau.

Le 24 avril le malade a reçu ce jour 10 injections de substance P sans modification de l'aspect de l'éruption ni du prurit : on abandonne le traitement.

En résumé :

Eczéma séborrhéique ;
Tests négatifs ;
Echec.

Obs. 22. — M. La... Cl..., âgé de 43 ans, ouvrier d'usine, vient consulter le 3 avril 1935 pour une éruption des mains et des avants-bras, l'affection qu'il présente semble remonter à une dizaine d'années. Depuis 1922 environ il souffre chaque année d'eczéma des mains ; la poussée actuelle date de 3 à 4 jours,

A l'examen on note un placard d'eczéma vésiculeux sur le dos de la main et du poignet ayant même gagné le deuxième espace interdigital ; sur la face dorsale de l'avant-bras un immense placard rouge-violacé avec, à la périphérie, quelques vésicules intactes. Les lésions strictement localisées à la face dorsale sont symétriques, elles s'accompagnent de suintement et de prurit intense.

L'histoire des poussées est la suivante : Début par des petits « boutons » remplis de sérosité louche ; ces vésicules crèvent au bout de trois jours en laissant échapper leur sérosité et en formant des placards ; résolution d'une poussée en huit jours, une poussée nouvelle toutes les trois semaines.

On envoie au laboratoire le malade pour rechercher la substance P ; localement on donne pâte de zinc camphrée.

Le 10 avril la poussée s'est d'elle-même légèrement améliorée, on pratique les tests cutanés : 4 intradermoréactions avec 1/1 000 000, 1/100.000, 1/10.000 et eau. Une cutiréaction et une épidermoréaction à 1/10.000 ; l'éther-réaction a donné une substance blanche nacrée en quantité extraordinairement abondante.

Le 15 avril les tests pratiqués sont restés négatifs on injecte sous la peau 1 cc. à 1/1 000 000.

Le 17 avril actuellement une nouvelle poussée on injecte 1 cc. à 1/100.000.

Le 24 avril grosse amélioration objective et subjective on injecte 1 cc. à 1/10.000.

A partir de ce jour on pratique des injections de substance P à 1/10.000 au rythme de 2 injections sous-cutanées de 1 cc. par semaine.

Le 22 mai le malade est notablement amélioré ; les poussées après avoir diminué progressivement, ont disparu ; il reste un placard résiduel sur la face dorsale du poignet avec lichénification ; comme on ne semble plus avoir

d'action sur ces placards on arrête le traitement le malade ayant reçu 12 injections de substance P.

En résumé :

Eczéma ;

Tests négatifs ;

Amélioration notable.

Coryza spasmodique

Obs. 23. — Observation due à l'amabilité du Docteur Coigneraï, ex-interne de l'Hôpital St-Michel.

Mme R..., 37 ans, couturière ; il s'agit d'une malade atteinte de coryza spasmodique.

Sa première crise remonte au mois d'avril 1934 ; dans le courant de ce mois, sans cause apparente, alors qu'elle travaillait à la confection d'une robe, elle ressent vers 17 heures une sensation endonasale de brûlure très intense s'accompagnant de larmoiement ; des éternuements apparaissent et se succèdent à intervalles rapprochés mais irréguliers jusqu'à 21 heures, puis ils s'arrêtent. Il en reste (a) une sensation d'obstruction des deux narines qui ne cède pas à des mouchages répétés ; (b) une perte totale de l'odorat même pour des odeurs très violentes ; (c) une désagréable nécessité de dormir la bouche ouverte.

Les trois symptômes précédents persistent continuellement ; des crises de picotements et d'éternuements, toujours précédés d'une sensation de brûlure des cornets avec larmoiement et abondantes sécrétions nasales (pendant ces crises la malade salit 4 à 5 mouchoirs par heure) apparaissent tous les jours entre 17 et 21 heures et uniquement dans son appartement ; si elle sort pendant ces crises, les éternuements cessent, mais laissent cependant l'obstruction nasale et l'anosmie. Malgré ces éternuements répétés, la malade ne signale aucune céphalée, simplement une vague douleur périorbitaire bilatérale ; l'état général reste bon ;

l'appétit et le sommeil ne sont pas modifiés. Rien à noter dans les antécédents tant personnels qu'héréditaires.

Naturellement cette malade a suivi de nombreux traitements ; elle a subi instillations et pulvérisations nasales avec produits variés (sels d'argent, huile adrénalinée, éphédrine, vaccins) sans aucun soulagement.

Elle vient consulter le 20 février 1935. On l'envoie au laboratoire pour rechercher la substance d'Oriel dans les urines émises pendant une de ces crises : Grosse quantité de substance blanche cristallisée.

On pratique les tests intradermiques qui donnent les résultats suivants :

- a) Solution témoin : néant ;
- b) dilution à 1/1.000.000 : néant ;
- c) dilution à 1/100.000 légère papule rouge ;
- d) dilution à 1/10.000 papule érythémateuse ;

cette papule était très nette et prurigineuse ; elle est apparue 10 minutes après l'injection et a persisté un peu plus d'une heure.

Traitement : 3 injections intra-dermiques par semaine 1/4, 1/2, 3/4 et 1 cc. de chaque dilution en répétant 4 à 5 fois la dose maxima c'est-à-dire 1 cc. avant de passer à la concentration supérieure.

Résultats : Amélioration très nette après la troisième injection, les éternuements se font plus rares ; à la 10^e injection ils ont disparu : Le nez se désobstrue et l'anosmie régresse ; la malade dort de nouveau la bouche fermée. Du 15 au 25 mars la malade n'a pas eu une seule crise.

Le 25 mars on refait une recherche de substance d'Oriel ; alors que la malade n'avait plus de crise on trouve une substance macroscopiquement différente de la première : poudre jaune et amorphe ; on fait des dilutions à 1/1000, et à 1/100.

Dans la période du 21 au 31 mars la malade a fait deux petites crises d'éternuements (5 à 6 éternuements ne laissant ni sensation d'obstruction nasale ni anosmie).

Aux dires même de la malade ce traitement lui a donné des résultats remarquables.

En résumé :

Corysa spasmodique ;

Tests positifs ;

Grosse amélioration.

Acné

Obs. 24. — Mlle D..., âgée de 16 ans, vient consulter le 20 mars 1935 pour une éruption chronique du dos.

A l'examen acné vulgaire siégeant sur le dos criblé de papules d'acné ; on note à côté de ces éléments en évolution une multitude de cicatrices de lésions anciennes ; on trouve sur le dos tous les éléments depuis la papule jusqu'à la pustule.

A l'interrogatoire on apprend que cette acné est apparue à l'âge de 12 ans, qu'elle évolue par poussées : Actuellement la malade semble au début d'une grande poussée .

On prescrit des massages avec la pommade soufre-résorcine et on envoie au laboratoire pour rechercher la substance P.

Le 27 mars quelques éléments sont apparus sur le cou indemne jusque là ; l'éther réaction a donné une substance jaune abondante ; on fait l'exploration de la peau de haut en bas, intradermoréaction à 1/1.000.000, 1/100.000, 1/10.000 et à l'eau. Une cuti et une épidermoréaction à 1/10.000

Le 1^{er} avril pas de réponses aux tests. On pratique, à partir de ce jour, deux injections par semaine de substance P sous la peau en augmentant la concentration jusqu'à 1/10.000 et la quantité jusqu'à 1 cc. 1/2.

Le 28 avril la malade a reçu 8 injections de substance ; aucune amélioration ni subjective, ni objective ; la poussée n'est pas enrayée ; l'éruption gagne la face. On décide de cesser le traitement.

En résumé :

Acné ;
Tests négatifs ;
Echec.

Erythrodermie

Obs. 25. - M. R... L..., âgé de 47 ans, vient consulter en novembre 1934 pour éruption chronique généralisée.

Le début de l'affection semble remonter à 2 ans par des placards apparus sans cause évidente sur la cuisse droite, placards rouge-violacé d'un diamètre de 2 à 3 cm. Ces placards apparaissent successivement à la cuisse gauche, à l'avant bras droit puis à l'avant bras gauche.

En septembre 1933 à la suite d'un coup de soleil, extension au visage qui reste rouge ; puis généralisation progressive au dos, aux mains, thorax et cuir chevelu.

Augmentation progressive de l'intensité de coloration qui semble avoir atteint son maximum en l'hiver 1934. Traité sans succès à cette époque par hyposulfite de Na et glycérolé d'amidon.

Depuis, évolution par poussées, suivant à peu près le rythme suivant : 1^{re} phase : pendant 3 ou 4 jours l'éruption se fonce et devient plus prurigineuse ; 2^e phase : diminution de la coloration et desquamation, d'abord en grandes bandes puis furfuracée.

Pas d'antécédents personnels ni héréditaires ; on ne retrouve pas d'absorption médicamenteuse ; on fait un examen de sang B. W. et Hecht négatifs. La numération globulaire montre une formule normale.

Le 14 novembre on fait une biopsie dans la peau du dos dont voici le résultat (Docteur Rubens-Duval)

« Lésion papuleuse constituée essentiellement par épaissement de l'épiderme, des papilles et du tissu conjonctif réticulé sous-épithélial.

L'épaississement de l'épiderme est dû principalement à l'allongement des cônes interpapillaires corrélatif de l'hyperplasie des papilles ; les cônes interpapillaires sont non seulement allongés, mais un peu épaissis et un peu irréguliers.

Les modifications de l'épiderme sont uniquement d'ordre inflammatoire. Les papilles et la couche réticulaire sous-épidermique présentent une réaction inflammatoire subaiguë à prédominance lymphoïde et à topographie surtout périvasculaire. Le derme est sclérosé.

Les modifications observées peuvent faire penser à une papule « mais ne permettent pas de l'affirmer ».

A l'examen : érythrodermie généralisée mais prédominant à la face et aux extrémités des membres ; desquamation abondante furfuracée et en lamelles. La peau présente une infiltration diffuse mais plus importante dans les segments plus colorés.

On donne au malade le glycérolé d'amidon salicylé et on l'envoie au laboratoire pour recherche de la substance P.

Le 21 novembre l'éther réaction a donné une substance blanche en quantité moyenne ; on pratique les tests cutanés : 4 intradermoréactions avec des dilutions à 1/1.000.000, 1/10.000 et avec solution d'Evans.

Le 3 décembre tous les tests sont restés négatifs, coïncidence d'une poussée évolutive plus forte que les précédentes ; petite réaction générale, on injecte un cc. sous la peau de 1/1.000.000. Cette injection est suivie d'une légère réaction prurigineuse généralisée.

On injecte alors la substance P., à raison de 2 injections de 1 cc. sous-cutanée, en augmentant la dilution jusqu'à 1/10.000 ; pendant ce traitement le malade semble un peu moins rouge et ses squames se font de beaucoup plus petites.

Le 16 janvier 1935 le malade semble amélioré et il existe des surfaces assez étendues dont la coloration est quasi-normale.

On cherche de nouveau les tests cutanés qui sont encore négatifs le 19 janvier.

On continue le traitement suivant le même rythme, le 30 janvier on renvoie le malade au laboratoire pour une nouvelle recherche de substance P ; l'éther-réaction donne alors une substance P jaune peu abondante ; on fait préparer des dilutions à 1/1.000 et 1/100 et on continue le traitement avec ces concentrations.

Le 6 mars la coloration de la peau est peu changée mais les téguments ont retrouvé une grande souplesse. Un essai de pansements épidermiques à la substance P ne donne rien.

Le 3 avril on n'obtient plus rien, le malade a reçu ce jour 31 injections sous-cutanées de substance P, on arrête le traitement.

En résumé :

Erythrodermie prémycosique ;
Tests négatifs ;
Amélioration surtout du prurit.

Urticaires et Erythèmes

Obs. 26. — Mlle T..., âgée de 25 ans, vient consulter pour des troubles datant de 1 an 1/2 ; depuis cette époque souffre de poussées d'érythème pur localisé au cou, au visage et aux mains. Ces poussées se produisent après chaque repas quelle que soit la quantité et la qualité de celui-ci ; l'absorption d'un aliment quelconque même en quantité très petite déclenche la crise qui s'accompagne d'un prurit intense ; cet érythème disparaît au bout de une à deux heures.

Cette malade présente en outre de très mauvaises digestions avec une constipation opiniâtre cauchemars et maux fréquents ; a déjà subi de nombreux traitements sans succès.

On envoie au laboratoire pour recherche de la substance P.

Le 17 avril l'éther-réaction a donné une substance blanche de moyenne abondance ; on pratique les tests cutanés de haut en bas : 4 intradermoréactions aux dilutions suivantes 1/1.000 000, 1/100.000, 1/10.000 et eau, une cuti et une épidermoréaction à 1/10.000.

Le 24 avril tous ces tests sont négatifs, injection sous-cutanée de substance P. à 1/1.000.000 de 1 cc.

A partir de cette date la malade reçoit des injections sous-cutanées de substance P. de 1 cc. à des dilutions croissantes jusqu'à 1/10.000.

Le 10 mai la malade a reçu 16 injections sans succès le traitement est arrêté.

En résumé :

Erythème chronique ;

Tests négatifs ;

Echec.

Obs. 27. — M. D..., 69 ans, ingénieur.

Le début de ses troubles cutanés remonte à l'année 1919 ; ils consistent en poussées érysipéloïdes du visage durant quelques jours. A essayé de nombreux traitements y compris l'auto-hémothérapie, auto-sérothérapie sans résultats ; a subi les épreuves antigéniques sur les téguments sans succès en Amérique ; redoute particulièrement l'air chargé de poussières de charbon.

Vient consulter le 5 février pour une nouvelle poussée. La poussée actuelle paraît avoir coïncidé avec l'exposition du visage dans un local chauffé à l'air chaud.

Actuellement on note un visage rouge œdémateux avec desquamation et suintement ; insomnie et sensation prurigieuse, traitement par liniment oléo calcaire, aspirine et diète.

Le 7 février : Aggravation. l'œdème est tel que les yeux

sont fermés : prurit épouvantable. Saignée de 100 cc. et injection de substance P. d'un malade atteint d'eczéma chronique, envoi des urines au laboratoire pour recherche de sa propre substance.

Le 8 février : aggravation, les phénomènes augmentent, insomnie totale, peau très sèche, on remplace le liniment oléo-calcaire par le cérat zinc.

Le 9 février, beaucoup mieux, a pu dormir, l'œdème a presque complètement disparu, diminution notable du prurit, desquamation très abondante. Deuxième injection de substance P (cette fois la propre substance du malade) 1 cc. à 1/1.000.000.

Le 12 février beaucoup mieux encore; on injecte 1 cc. de S. P. à 1/1.000.000.

Le 15 février l'amélioration augmente, grosse diminution de la desquamation et de la rougeur diffuse, ne supporte plus le cérat. Essai d'axonge et de cold-cream; on injecte 1/2 cc. de S. P. en intradermique, petite réponse papuleuse à la dernière injection.

Le 18 février encore mieux, la poussée semble terminée. 1/4 cc. de S. P. à 1/100.000 en intradermique.

Le 20 février le malade, jusque-là au régime végétarien, a mangé une côtelette et a fait une station dans une salle chauffée à l'air chaud; picotements du visage, rougeur vive, œdème même jusqu'au suintement, sensation de brûlure vive, à l'injection précédente, réaction papuleuse. On injecte 1/4 cc. de substance P. à 1/10.000.

Le 1^{er} mars le malade est en voie de guérison; visage normal, seul le front est encore un peu rouge et sec, 1 cc. de substance P en sous-cutanée et intradermique

Le 4 mars quelques picotements devant un feu de bois sans nouvelle poussée.

En résumé :

Poussées érysipéloïdes ;

Tests positifs ;

Guérison.

Obs. 28. — M. D... vient consulter le 20 mars 1935 pour une urticaire chronique évoluant par poussées. Le rythme de ces poussées est d'une poussée environ par semaine. Chaque crise urticarienne débute brutalement sans causes apparentes et sans que l'on puisse mettre en évidence une cause alimentaire. On envoie ce malade au laboratoire pour recherche de la substance d'Oriel.

Le 27 mars on pratique les épreuves cutanées. Sur la peau d'un bras 4 intradermoréactions : substance P à 1/1 000 000, à 1/100.000, à 1/10.000 et à l'eau. Sur la peau de l'autre bras une cuti et une épidermoréaction à 1/10.000.

Le 1^{er} avril les tests sont restés tous négatifs, on injecte sous la peau 1 cc. de substance P à 1/1.000.000.

Le 6 avril on fait 1 cc. de substance P. à 1/100.000.

A partir du 8 avril on fait deux injections par semaine de substance P à 1/10 000.

Après une amélioration considérable survenue à la huitième injection, on enregistre une rechute qui nous incite à intensifier le traitement.

Nous arrêtons le traitement à la vingtième injection. Le malade n'a plus qu'une poussée toutes les deux semaines.

En résumé :

Urticaire chronique ;

Tests négatifs ;

Légère amélioration.

CHAPITRE QUATRIÈME

Dans ce chapitre nous allons essayer de tirer de 10 mois de pratique et d'étude de la substance d'Oriel, l'enseignement que nous en avons recueilli. Nous devons pourtant souligner dès à présent le fait suivant : quelle que soit sa composition, son mode d'action, son efficacité, la substance d'Oriel existe et on la trouve constamment chez les sujets en état allergique. Nous allons nous efforcer de mettre en lumière les points de la question qu'il nous paraît être important d'étudier.

Nous n'apportons pas de résultats miraculeux, mais des résultats tout de même intéressants, tant au point de vue dogmatique que pratique.

I. — COMPOSITION CHIMIQUE ET EXTRACTION

Cet exposé nous a été inspiré par Mme Coigneraï-Devillers, pharmacien-sérologiste de la Faculté de Paris. C'est Mme Coigneraï-Devillers qui a préparé toutes nos substances et fait toutes les recherches d'ordre chimique. Qu'elle trouve ici l'expression de notre gratitude et nos remerciements.

Nos substances P ont été préparées suivant la techni-

que modifiée de Thiers. Toutefois nous avons été conduit à apporter les changements suivants à cette méthode. Nous avons supprimé la phtaléine qui était utilisée comme indicateur de virage. Nous avons en effet remarqué que le maximum de précipitation avait lieu lorsque la couleur jaune ambrée du liquide passait au jaune pâle. Nous nous basons uniquement sur ce changement de teinte, cette modification est sensible à une goutte de soude. De même nous avons remplacé la solution d'Evans qu'employait Oriel pour dissoudre sa substance, par de l'eau physiologique à 9/1000.

A l'aide de cette méthode, qui diffère sur la forme mais est identique dans ses grandes lignes avec celle qu'employait Oriel, nous avons préparé les substances P qui ont servi à traiter nos malades.

La poudre que l'on recueillait après séchage du précipité ne présentait pas toujours le même aspect et deux types de poudre peuvent être séparés :

a) Une substance blanche, douce au toucher, rappelant la caféine, examinée au microscope elle montre de fines aiguilles. Cette substance est très facilement soluble dans l'eau physiologique;

b) Une substance jaunâtre, rude au toucher, d'aspect pulvérulent, rappelant la pierre ponce porphyrisée. Au microscope on voit de gros amas de forme indéterminée. Elle s'écrase mieux que la substance blanche mais se dissout en laissant un résidu qu'on élimine par filtration.

Nous ajouterons que l'on obtient la substance blanche lorsque le précipité donné par l'alcool est abondant, la jaune lorsqu'il est rare.

L'abondance de la substance recueillie est en effet très variable. Nous avons toujours opéré sur le même volume d'urine (400 cc.) et nous avons obtenu un poids de substance oscillant entre 4 et 30 cgr. Parfois même la substance faisait complètement défaut alors que l'étude du malade la faisait prévoir en grande quantité ; mais ce fait est l'exception, comme la lecture des observations négatives peut permettre de s'en rendre compte.

En effet ces observations montrent deux cas d'eczéma diathésique (obs. 1 et 3) où l'on était en droit d'attendre un précipité abondant et où on n'obtint qu'une substance inutilisable car en trop petite quantité : mais il y avait tout de même un précipité.

D'ailleurs dans ces dix observations négatives le précipité existait, mais était trop faible pour être utilisé.

Cette éther-réaction nous a donc semblé d'une constance remarquable puisqu'elle n'a fait défaut qu'une fois sur trente urines examinées. Et encore chez le malade où elle avait manqué, elle apparut positive à un nouvel examen pratiqué huit jours plus tard et a donné une très belle substance blanche.

De même il n'existe aucun rapport entre la plus ou moins grande viscosité du liquide résultant de l'extraction à l'éther et la quantité de substance recueillie.

La composition chimique de la substance a retenu notre attention et nous avons remarqué que nos poudres ne donnaient pas la réaction du biuret et de la xanthoprotéine, réactions qui avaient permis aux auteurs anglais de leur attacher le qualificatif de protéose.

Il s'agit d'une matière protéique mais le problème

n'en est pas pour cela résolu. Car les seules fois où nous avons obtenu une réaction du biuret positive, celle-ci était due à la coloration rose des traces de phtaléine en présence de soude, s'ajoutant à la coloration bleue de la liqueur cuprique employée; on arrivait évidemment ainsi à la teinte violacée obtenue avec une réaction du biuret positive. C'est ce qui nous a engagé à supprimer la phtaléine.

Il faut donc abandonner l'idée qu'il s'agit là d'une protéose et nous avons demandé à M. Barber l'explication de la déficience de la réaction du biuret. Oriel et Barber n'ont pas pu nous fournir l'explication demandée. Thiers, consulté par Mme Coignera-Devillers, pense que la poudre obtenue est un complexe dont il ignore la composition chimique.

Pourtant l'abandon du concept « protéose » de la substance d'Oriel nous a incité à chercher quelle pouvait être la composition de cette poudre et nous nous sommes reporté aux travaux d'Oriel et de Barber. Nous avons en effet remarqué en lisant ces auteurs qu'ils avaient noté dans les états allergiques l'augmentation du taux des acides aminés dans le sang. Il nous paraît raisonnable de penser que ces acides sont éliminés par le rein, et que ce sont eux, avec leurs produits de désintégration, qui constituent cette poudre blanche. Simple hypothèse mais qui trouve un argument de consolidation dans l'absence de réaction du biuret. Nous verrons par la suite le parti que l'on peut tirer de ces considérations.

Il n'en reste pas moins vrai que nous avons toujours

trouvé dans les urines des malades la réaction à l'éther et son précipité d'une façon constante. De plus il nous a paru qu'il n'y avait pas une substance d'Oriel mais des substances d'Oriel.

En effet, à plusieurs reprises, la longueur du traitement nous a obligé à rechercher une deuxième fois la substance P chez le même malade et nous avons été étonné de la trouver différente. Ainsi dans l'observation n° 25 la réaction à l'éther a donné à deux mois d'intervalle une substance blanche la première fois et une substance jaune la deuxième fois. La même remarque doit être faite dans l'observation 23. Nous verrons quelle importance ceci peut avoir dans l'explication biologique des phénomènes allergiques.

D'ailleurs nous savons que cette substance n'est pas identique chez les malades atteints de syndromes cliniques semblables ou voisins ; la confrontation des observations d'eczéma que nous rapportons au nombre de 15, est éloquente à cet égard. En effet sur ces 15 cas, 3 donnèrent de si faibles précipités qu'il fut impossible de les utiliser. Chez les 12 qui furent traités la substance P. s'avéra parfois abondante, parfois jaune, parfois blanche.

Ces faits nous permettent donc bien d'affirmer que ce n'est pas une substance mais des substances que nous avons obtenues et nous nous permettons de penser que chez chaque malade le précipité est formé d'un complexe de nombreux corps protéiques ou prédominant indiscutablement les acides aminés.

II. — LES TESTS CUTANÉS

Les recherches des tests cutanés sont d'une importance capitale pour l'étude de toute substance douée de propriétés antigéniques ; aussi il n'est pas étonnant que tous les auteurs qui ont travaillé sur la substance d'Oriel se soient attachés à ce que les auteurs anglais nomment « Skin réaction ». C'est pourquoi notre effort principal se porta sur ce point de la question.

Nous devons dès à présent avouer que nous fûmes plus malheureux que les auteurs anglais et que nous n'avons pas obtenu les mêmes résultats.

Nous avons pour la recherche des tests, suivi les indications que M. Sézary a donné dans une séance de la Société de Dermatologie. Celui-ci conseille de faire une exploration complète de la peau en utilisant : cuti, épidermo, intradermoréaction sans oublier la réaction de Pransnitz-Küstner.

Rappelons que, pour cet auteur, une cuti positive correspond à une hypersensibilité humorale, à une intradermo positive une hypersensibilité dermique, à une épidermo une hypersensibilité épidermique.

De même la morphologie de la réponse est à considérer et pour lui une réaction urticarienne montre une hypersensibilité humorale, une réaction inflammatoire, une hypersensibilité dermique, une réaction vésiculeuse, une hypersensibilité épidermique.

Mais il ne faudrait pas faire de ces théories un dogme absolu et de nombreux auteurs n'attachent pas une im-

portance aussi grande à ces différentes réponses car il existe des hypersensibilités complexes.

D'autre part des auteurs qui ont beaucoup étudié la question des tests comme Pasteur Vallery-Radot, Tzanck sont d'accord pour penser qu'une réaction négative n'est pas incompatible avec une hypersensibilité ou une intolérance à la substance expérimentée.

C'est cependant avec les idées de M. Sézary que fut entreprise notre recherche des tests.

Quelle fut donc notre méthode? Dès que la substance P. était revenue du laboratoire nous faisons:

a) Sur un bras,

une 1^{re} intradermoréaction à 1/1.000.000 ;

une 2^e » à 1/100.000 ;

une 3^e » à 1/10.000 ;

une 4^e » témoin à l'eau ou à
solution d'Evans ;

b) Sur l'autre bras,

une cuti-réaction à 1/10.000 ;

une épidermoréaction à 1/10.000 ;

On nous objectera bien sûr que notre exploration n'est pas encore complète comme cela, il aurait fallu pour être complet, faire les cuti-réactions et les intradermoréactions avec toutes les dilutions. Mais nous ne pouvions songer à demander à nos malades de supporter plus de 5 à 6 piqûres. Nous pensons toutefois qu'ainsi pratiquée cette recherche des tests peut donner des renseignements sérieux sur les propriétés antigéniques de la substance d'Oriel. Nous jugions le résultat des tests 2 h., 24 h., 48 h. après les injections.

Notre application ne fut pas récompensée et nous n'apportons qu'un nombre infime de réactions positives ; mais ce nombre si petit soit-il n'en présente pas moins un gros intérêt doctrinal.

Voyons donc les cas où les tests s'avérèrent positifs. Le premier cas qui nous donna une réponse positive est celui de la malade dont l'observation est rapportée au n° 11. Il s'agissait d'un eczéma professionnel où l'intradermoréaction à 1/10.000 fut faiblement positive tandis que la réaction témoin à l'eau donnait une papule infiltrée et douloureuse qui persista deux mois durant. Pourtant nous eûmes confirmation de la légitimité de cette intradermoréaction dans une légère réponse à une injection faite dans un but thérapeutique.

La deuxième réponse nous a été fournie par l'observation 13 sous la forme d'un placard réactionnel au lieu d'une injection thérapeutique ; notons que cette malade a présenté une réaction focale.

L'observation 23 d'un coryza spasmodique nous a donné les meilleures réponses que nous ayons eues. Ce fut une réponse dite précoce ; faiblement positive à la dilution de 1/100.000 l'intradermoréaction se révéla franchement positive à la dilution de 1/10.000 sous forme d'une papule érythémateuse.

La quatrième et dernière réponse est rapportée dans l'observation 27 ; il s'agissait là d'une réaction papuleuse légère mais tardive qui s'est produite à deux injections thérapeutiques faites à huit jours d'intervalle.

Bien pauvre bilan, dira-t-on, mais faut-il encore faire le calcul du pourcentage que cela fait. Sur 18 cas où les

tests furent recherchés 3 cas donnèrent des réactions cutanées positives donc environ 16 % de tests positifs et 1 cas fut douteux (pour être péjoratif nous comptons comme douteux le cas n°1) donc environ 5 % de tests douteux. Nous sommes donc loin des auteurs lyonnais qui rapportaient dans la thèse de Charpy 30 % de tests positifs et 15 % de tests douteux. Mais nos chiffres ont tout de même leur valeur.

Nous devons à la vérité de faire justice de l'assimilation des tests positifs obtenus avec la substance d'Oriel avec les réactions histamniques. Nous pouvons affirmer que les tests obtenus ne ressemblent en rien à la tirade réactionnelle de Lewis que donne l'histamine. Rappelons que l'histamine donne toujours cette triade à savoir : rougeur locale au lieu injecté, érythème réflexe, papule urticarienne. Mais cette triade se retrouve chez tous les sujets testés à l'histamine ; cette constance permet de rejeter catégoriquement la théorie de la nature histamnique des tests de la substance P.

Quelle conclusion doit-on tirer de nos quatre observations ? Tout d'abord remarquons que la thérapeutique dans ces cas a donné des résultats favorables puisqu'on enregistre 2 guérisons, une grosse amélioration et une amélioration notable. Nous retrouvons donc là une des conclusions des auteurs lyonnais : la thérapeutique par la substance P. semble donner des résultats plus favorables lorsque les tests cutanés sont positifs. Mais il ne faudrait pas croire que la constatation des tests négatifs permette d'affirmer l'inutilité du traitement par la substance P.

Nos tests positifs ont toujours été fournis par des intradermoréactions ou des injections thérapeutiques ; mais nous n'avons pas obtenu une seule cuti et une épidermoréaction positive. Et pourtant s'il faut en croire Bruno Bloch l'épidermoréaction est « l'Eczem-probe » par excellence.

De même il faut remarquer que ce furent toujours les concentrations les plus fortes qui donnèrent les tests positifs.

Nous ne pouvons passer sous silence le seul cas de réviviscence des tests que nous ayons constaté. D'un gros intérêt dogmatique cette reviviscence nous a été donnée par le malade dont l'observation est rapportée au n° 15. La réponse retardée se montra sous forme d'un nodule rouge comparable à un furoncle naissant et se produisit au cours d'une poussée avec aggravation à noter que cette malade guérit.

Est-on alors en droit après cela de parler de la spécificité de la substance P ? La question est délicate et dans notre modeste sphère nous avons beaucoup hésité avant d'avoir une opinion. La faible proportion de tests positifs plaide contre l'assertion de spécificité ; mais nous avons cependant pensé que la quantité n'a rien à voir à l'affaire et que 4 bons tests valent mieux qu'un trop grand nombre de tests douteux. Mais l'argument qui a emporté notre conviction a été apporté par l'observation de notre unique cas de reviviscence des tests. Il est difficile de ne pas voir dans ce cas la réalisation d'une réaction antigène-anticorps locale et nous avons réalisé là une réaction de Pransnitz-Küstner pour ainsi dire

retardée. L'argument est de poids car il permet d'affirmer que la substance P est douée de qualités antigéniques certaines. Notre conclusion sera donc la suivante : la substance P donne dans certains cas des réponses cutanées positives et paraît être douée des propriétés d'un antigène spécifique.

III. — RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

Il était naturel d'essayer de traiter nos malades par cette substance P que l'on avait tant vantée. Tout d'abord, nous basant sur la nature antigénique prêtée à la substance nous avons voulu faire une désensibilisation spécifique et aussi ce que M. Pasteur Vallery-Radot nomme skeptophylaxie spécifique. Cette méthode consiste à essayer de prévenir la maladie due à l'antigène en soumettant le sujet à une dose infinitésimale de cet antigène. Et ainsi nous espérions obtenir sinon l'apaisement et la guérison de la poussée actuelle de la dermatose, du moins la prophylaxie des poussées suivantes.

Quelle fut notre ligne de conduite ?

Tout d'abord nous avons scrupuleusement suivi la recommandation des auteurs qui invitent tous les expérimentateurs à extraire la substance P au cours du paroxysme allergique de la dermatose ; nous avons voulu ainsi nous mettre à l'abri du reproche que l'on fait habituellement aux expérimentateurs malheureux : la substance P utilisée n'a pas été obtenue en plein paroxysme allergique. Dès la venue du malade à la consultation et

le diagnostic sitôt établi, nous faisons immédiatement rechercher la substance P.

La préparation de la substance demandant des manipulations assez longues, nous ne pouvions laisser sans traitement le malade pendant ce temps, c'est pourquoi nous donnions habituellement un traitement local d'attente par exemple pâte à l'eau, pâte à l'oxyde de zinc, liniment oléo-calcaire.

Puis dès que nous étions en possession de la substance P nous pratiquions l'exploration cutanée immédiatement. Nous attendions 24 à 48 heures pour juger les tests et ensuite nous commençons le traitement.

Quelle méthode de traitement allons-nous employer ?

a) *la méthode d'Oriel* ? Oriel administre, à raison d'une injection par semaine, par voie intradermique ou cutanée des quantités infinitésimales et progressivement croissantes de substance P. Pour doses de départ, il choisit la dilution inférieure à celle qui lui a donné une réponse cutanée positive.

b) *la méthode lyonnaise* ? Celle-ci est beaucoup plus séduisante car elle tient compte d'un grand nombre de facteurs ; voici d'ailleurs ce que dit Charpy :

« La voie d'introduction de la substance P sera déterminée par le résultat des épreuves cutanées : par exemple on opposera une désensibilisation épidermique par pansement à la substance P si l'on obtient une épidermoréaction positive.

Quelle que soit la voie d'introduction choisie on utilisera au début des doses très faibles d'antigène :

— les doses seront répétées tous les 3 ou 4 jours ;

— le traitement sera poursuivi longtemps, même après guérison apparente des lésions ;

— il sera toujours utile de faire ultérieurement de nouveaux traitements de consolidation ».

Nous avons au début préféré suivre la technique proposée par les auteurs lyonnais, car elle nous paraissait être la plus rationnelle. Mais bientôt une difficulté nous arrêta : la rareté des tests positifs nous interdisait d'opposer à une hypersensibilité connue une désensibilisation justement adaptée.

Alors nous avons constamment suivi la technique suivante : dès que nous avons jugé les tests, nous commençons notre traitement.

Première injection. . . 1 cc. de dilution à 1/1.000.000

Deuxième » . . . 1 cc. » » 1/100.000

Troisième » . . . 1 cc. » » 1/10.000

Ces injections étaient séparées par des intervalles de temps de 3 à 4 à jours.

A partir de la 3^e injection nous pratiquions deux injections par semaine de 1 cc. à 1/10.000. Nous avons choisi, arbitrairement peut-être cette voie sous-cutanée comme voie standard d'introduction de la substance. Pourquoi cette voie plutôt que la voie intradermique, la voie buccale ou la voie épidermique ? Parce que la voie sous-cutanée nous a semblé être la plus facilement maniable, la moins douloureuse.

Mais il ne faudrait pas croire que la voie sous-cutanée a été notre seule voie d'introduction ; nous avons essayé les pansements épidermiques sur les lésions ; nous avons associé les injections intradermiques aux

injections sous-cutanées ; c'est ainsi que nous avons souvent injecté $1/4$ de cc. en intradermique et $3/4$ cc. en sous-cutané dans la même séance.

Les seules voies d'introduction que nous n'avons pas voulu employer, sont la buccale (peut-être fut-ce une erreur) et la voie intraveineuse, la première parce qu'il nous répugnait de faire avaler à nos malades le produit de leurs urines et la deuxième car nous redoutions les chocs dont l'observation de M. Sézary montre un beau cas.

Quels ont été nos résultats thérapeutiques ? Nous allons donner les chiffres des succès et des échecs obtenus dans les observations que nous publions mais nous verrons après ce qu'il faut penser de ces chiffres.

Voici ces résultats :

3 guérisons soit 16 % ;

3 améliorations notables soit 16 % ;

2 améliorations légères soit 11 % ;

10 échecs soit 57 %.

Voilà un tableau qui n'est pas trop encourageant ! Et pourtant nous pensons qu'il ne répond pas encore à la réalité ; il est encore trop beau. En effet les recherches que M. le docteur Clément Simon continue, semblent montrer que ces résultats sont au-dessus de la vérité.

Quelles conclusions en doit-on tirer ?

a) La substance d'Oriel donne parfois des résultats thérapeutiques favorables ou d'autres méthodes de désensibilisation ont échoué et la substance nous a donné des guérisons que de nombreux traitements n'avaient pu donner.

b) La substance d'Oriel ne donne pas en général de meilleurs résultats que des méthodes dites empiriques comme autohémothérapie, autosérothérapie, auto-ourotérapie. Certes les travaux publiés sur l'une de ces trois méthodes donnent souvent des pourcentages de guérison ou d'amélioration plus élevés que les nôtres mais le dermatologiste sait bien qu'en pratique courante il ne faut pas attendre de ces méthodes des résultats supérieurs à ceux que nous publions.

c) La substance d'Oriel doit rester une méthode de traitement d'exception. Nous allons insister un peu sur cette assertion qui va à l'encontre des idées lyonnaises sur la substance P. Les auteurs lyonnais pensaient au contraire que la substance d'Oriel devait entrer dans notre arsenal de thérapeutique journalière. L'expérience que nous avons de cette méthode nous a rendu moins catégorique. Nous allons exposer les raisons qui militent en faveur de notre opinion. La difficulté d'extraction de la substance sera le premier argument ; car la nécessité d'un laboratoire bien outillé et de chimistes avertis est une condition *sine qua non* de l'utilisation de la substance P en thérapeutique. Le laps de temps de 48 heures à 3 jours est un minimum indispensable pour les manipulations que demande la préparation de la substance. Et pendant tout ce délai le malade est abandonné sans traitement de fond. La variabilité et l'inconstance du précipité que ne permettent de prévoir ni l'étude clinique ni l'examen extemporané des urines, feraient perdre un temps précieux au thérapeute qui compterait sur la méthode pour guérir son malade.

N'oublions pas en effet que dans 10 cas sur 28 expérimentés, le précipité fût trop modeste pour être utilisable ; donc à environ 36 % des malades nous ferions perdre un intervalle de temps où aucun traitement ne serait institué.

L'établissement d'un pareil traitement et le risque ne se justifieraient que par une constance remarquable des résultats thérapeutiques. Or en l'état actuel de nos connaissances sur cette méthode, nous ne pouvons promettre au malade ni la possibilité du traitement ni une issue favorable de ce traitement au cas où il pourrait être entrepris.

d) Le traitement par la substance d'Oriel doit être réservé aux cas de dermatoses allergiques rebelles. En effet s'il est coupable d'essayer un traitement aléatoire à des malades justiciables d'une cure plus facile et plus banale mais mise plus rapidement en œuvre et dans la majorité des cas efficace, il paraît normal de faire bénéficier le malade sujet à une dermatose chronique ou récidivante d'un traitement plus poussé et plus énergique. C'est ainsi qu'il sera tout à fait utile d'essayer de désensibiliser et de guérir un urticaire chronique lorsque toutes les méthodes habituelles auront échoué.

e) La méthode offre un intérêt doctrinal et il sera toujours utile de rechercher la substance quand on en aura les moyens et quand le malade ne devra pas en souffrir. Parfois il sera même utile de rechercher le précipité quand on en aura le moyen dans un but diagnostique ; en effet il n'est pas douteux que l'on puisse par des études plus poussées et plus opiniâtres trouver la signi-

fication exacte du précipité et en faire une recherche de laboratoire précieuse pour le diagnostic des états allergiques.

f) Les réactions focales et générales se montrèrent rares chez nos malades traités par les injections de substance. Nous relevons une réaction générale et quatre réactions focales. Voyons ces cas : l'observation 11 nous montre l'association d'une réaction générale avec une réaction focale : le soir d'une injection la malade a noté une poussée fébrile avec douleur au niveau des points d'injection et au niveau des tests pratiqués quelques jours auparavant. L'observation 13 montre une réaction focale pure avec exacerbation au niveau des tests pratiqués deux jours avant. Les observations 17 et 18 présentent des réactions focales d'un type particulier : il s'agissait là de pansements épidermiques et dans ces deux cas ces pansements semblèrent augmenter le suintement. Toutefois dans l'observation 18 cette réaction ne dura que peu de jours car des applications locales ultérieures restèrent sans effet. On nous dira que c'est peu mais cela apporte cependant un argument de poids pour la théorie de spécificité de la substance P.

IV. — INTERPRÉTATION DE LA MÉTHODE

De tous les travaux que nous avons pu lire quelle est la théorie qui nous a paru donner la meilleure interprétation de la méthode d'Oriel ? La question ne peut pas, à notre sens, être résolue de façon définitive car trop de points de cette méthode restent encore obscurs. Toute-

fois il nous semble utile de faire ici une revue rapide des différentes explications qui ont été proposées.

Et tout d'abord la théorie d'Oriel a fait ressortir deux vieilles méthodes tombées dans l'oubli qui réclament maintenant leur droit de priorité. Il semble que c'est le Pr Gougerot qui le premier montra la sensibilisation des patients aux poisons extraits de leur propre urine. Puis en 1919 la réinjection intradermique d'urine fut utilisée par Wildbolz à Berne comme moyen diagnostique seulement ; ces travaux furent repris en France par Fernand Bezançon et Mathieu-Pierre Weil pour la recherche d'antigène dans l'urine des tuberculeux. En 1929 des auteurs français Jansion et Sohier employèrent, semble-t-il, pour la première fois des injections d'urine dans un but thérapeutique et mirent au point l'auto-ouro-thérapie. Doit-on voir, comme notre maître Clément Simon le rappelait dans le *Bulletin Médical*, dans la méthode d'Oriel une épuration, une sublimation de la méthode Jansion ? Jansion trouve d'ailleurs dans la méthode d'Oriel une confirmation de la valeur curative de l'auto-ouro-thérapie (séance du 15 décembre 1933 de la Société Médicale des Hôpitaux).

Nous estimons qu'il y a lieu de pousser plus loin l'interprétation et de rechercher une hypothèse expliquant les faits apportés par cette nouvelle méthode.

Nous avons déjà exposé la théorie d'Oriel qui semble adoptée en grande partie et dans ses grandes lignes par l'école lyonnaise. Elle admet que la substance P est un antigène secondaire dérivé. Thiers va même plus loin et met en évidence la substance P dans le tissu qui souffre ;

les auteurs lyonnais prêtent à cette assertion la force d'une loi générale. Nous ne saurions les suivre dans cette voie car il manque le contrôle chimique absolu de l'identité de la substance P émise dans l'urine et des substances P trouvées dans la bile, dans le liquide des bulles. Cette hypothèse pour si séduisante qu'elle puisse paraître a besoin d'une vérification chimique.

Faut-il, avec Pransnitz-Küstner, voir dans la substance P le résidu protéique d'une réaction antigène-anticorps? Cet auteur pense en outre que l'abondance du précipité n'est simplement que la preuve de cette réaction antigène-anticorps.

D'autres auteurs comme Lœper parlent avec scepticisme de cette « mystérieuse protéine, dite spécifique » et rapportent les accidents de l'anaphylaxie et de l'allergie à l'histamine et à des corps voisins : les imidazols. Cette théorie de l'identité de la substance P et des corps histaminiques a été mise en avant par les adversaires d'Oriel en Angleterre. Nous avons combattu cette assertion dans l'étude des tests. La substance P n'est assurément pas de l'histamine mais il n'est pas interdit de penser qu'elle est constituée par des corps voisins : acides aminés ou imidazols. Certains auteurs ont de plus mis en évidence l'histamine dans le tissu épidermique, dans le liquide de certaines éruptions bulleuses.

Il convient de se souvenir qu'Oriel dans ses recherches chimiques chez les sujets allergiques avait mis en évidence une augmentation du taux des acides aminés dans le sang des malades en état allergique ; il est donc bien naturel de penser que l'on retrouve ces corps

dans les urines. De même il faut tenir compte des différences de nature de la substance P qui est tantôt blanche, tantôt jaune et ceci parfois chez le même malade.

Ne peut-on penser aussi qu'il s'agit là d'une méthode que ne renieraient pas les homéopathes ? En effet que fait-on dans la méthode d'Oriel si ce n'est l'injection en quantité infinitésimale du poison (antigène) qui, à fortes doses, est responsable des accidents à traiter ?

Pour nous résumer et conclure nous pensons que l'explication de Prausnitz est la meilleure. Il faut donc voir, dans la substance P, le résidu protéique d'une réaction antigène-anticorps. Ce résidu est variable suivant la qualité de cette réaction et suivant sa violence ce qui rend compte des variations de structure des substances obtenues. De plus il est bien possible que ce résidu participe encore, dans une proportion plus ou moins grande, des qualités de l'antigène initial.

Mais il faut bien se dire qu'il ne s'agit là que d'une hypothèse qui semble s'harmoniser avec les faits mais qui, comme toute hypothèse, demande une preuve rigoureuse.

CONCLUSIONS

I. — Deux auteurs anglais Oriel et Barber mirent en évidence dans l'urine des malades allergiques une substance azotée connue maintenant sous le nom de substance d'Oriel ou substance P. A cette substance ils prêtèrent des qualités antigéniques spécifiques et établirent une méthode de désensibilisation spécifique à l'aide de cette substance, méthode qui leur donna une grande proportion de succès thérapeutique.

II. — De nombreuses recherches de contrôle furent entreprises. En France l'Ecole Lyonnaise fut la première avec Gaté à vérifier la valeur de la technique d'Oriel. Les résultats que cette école a obtenus furent rapportés dans la thèse de Charpy ; il sont très favorables.

III. — Sous la direction de notre maître M. le Dr Clément Simon nous avons entrepris une série de travaux de contrôle. Nous rapportons vingt-huit observations de malades étudiés par cette méthode.

IV. — Il n'existe pas « une » mais « des » substances d'Oriel comme le montrent les variations de morphologie, de structure chimique des différentes substances. Aucune des substances obtenues ne nous a donné la réaction du biuret.

V. — La substance P donne dans certains cas des réponses cutanées positives et paraît douée dans ces cas des propriétés d'un antigène spécifique.

VI. — La substance P donne parfois des résultats thérapeutiques là où d'autres méthodes de désensibilisation ont échoué.

VII. — Les résultats obtenus avec la substance P ne sont pas supérieurs à ceux que donnent les méthodes habituelles d'autohémothérapie, d'autosérothérapie mais paraissent de même importance.

VIII. — La méthode d'Oriel doit rester un traitement d'exception qui doit être réservé aux dermatoses allergiques rebelles ayant résisté aux moyens thérapeutiques courants.

IX. — La méthode offre un grand intérêt doctrinal et mérite d'être approfondie.

X. — Nous pensons qu'il faut voir dans la substance P le résidu protéique d'une réaction antigène-anticorps.

Vu le Doyen,
ROUSSY.

Vu le Président,
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

I) Travaux étrangers

Année 1928

BARBER et ORIEL. — A clinical and biological Study of allergy (*The Lancet*, 1928, t. CCXV, p. 1009 et 1064).

Année 1930

ORIEL et BARBER. — A protéose in the urine secreted in anaphylactic and allergic conditions (*The Lancet*, 2 août 1930, t. CCXIX, p. 231).

Année 1931

ORIEL. — Some observations on pathogenesis of eczéma internal origin and other allergic disease (*Proc. Soc. Roy, Med and Dermatology*, juillet 1931).

Controverses entre Oriel et Barber d'une part, Freemann d'autre part (*The Lancet*, t. CCXXI, p. 1212, 1266, 1267, 1332).

DARLEY W. et WITEHEAD. — Studies on urinary protéose ; skin reactions and therapeutic reponse to injections (*Proc. Soc. Exp. bio et med.* 28 : 668-669, mars 1931).

DARLEY et WITEHEAD. — Proteose obtained from urine

of allergic patient (*Colorado Med.* 28 : 293-296, juillet 1931).

CONYBEARE — *Guy's Hospital Repert.*, 1931, t. XXXI, p. 458.

Année 1932

ORIEL. — Quelques facteurs chimiques de l'allergie en général et de l'asthme en particulier (1^{er} *Congrès International de l'asthme*, Le Mont Dore, 1932, p. 409).

MURRAY LYON, PERCIVAL et STEWART. — Note on urinary Proteose (*British Med. Journ.* 136 138, 23 janvier 1932).

FREEMANN. — Specificity of « Proteose » intradermal reactions (*The Lancet*, p. 561-564, 12 mars 1932).

BURGESS N. — Allergy and Proteose (*British Med. Journ.*, p. 37, janvier 1932).

MINCHIN. — Significance of urinary Proteose in idiopathic epilepsy (*British Med. Journ.*, p. 97-98, 16 juillet 1932).

DARLEY et WITEHEAD. — Studies on urinary protéose (*Ann. Int. Med.*, 389-399, septembre 1932).

Controverses entre Oriel, Wyeomann, S. Miller, R. P. J. Rutherford, J. L. Wesley, Smith, d'une part et Freemann, A. Brown et Munro. (*The Lancet*, 1932, t. CCXXII, p. 1304, 1261, 1304).

Compte-rendu de la Société Royale de Médecine (*The Lancet*, 12 mars 1932, p. 570).

BRUCE PEARSON. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, p. 1458, 1932.

MILLS et MARTYN. — Urinary proteose in ocular allergy (*Travail soc. ophtalmologie A. M. A.*, p. 83-116, 1932).

STORM VON LEENWEEN, VAN NIEKERK. — Über sensibilisierung gegen Produkte des eigenen Körpers (*Ztschr. f. Immunit et S. exper. Therapeutique*, p. 479-484, 1932).

STEEL. — Specificity of urinary « protéose » in allergic conditions (*New England J Med.*, 210 : 682-802, 30 décembre 1932).

Année 1933

TRASOFF et MÉRANZE. — Urinary proteoses in bronchial asthma ; clinical study (*J. d'Allergy*, 4 : 130-140, janvier 1933).

LICHENLAUB. — Urinary proteose in dermatose (*Arch. Dermat. et Syph.*, 27, 289-290, 31 mars 1933).

PEARSON. — Investigations on skin reactions of asthmatics (*Guy's Hosp. Repert.*, 83 : 86-101, janvier 1933).

BURGESS. — Experiences with proteose in treatment of disease of skin (*Brit. Med. J.*, 1, 914-916, 27 mai 1933).

BURGESS. — Further observations on autohémothérapie (*Brit. J. of Dermatology and Syph.*, p. 333-340, septembre 1933).

CORMIA. — Urinary Proteose ; allergic dermatoses and eczema-asthma hay fever complex (*Arch. Dermat. et Syph.* 27 : 745-750, mai 1933).

VAUGHAN. — Socalled urinary protéose in individuals allergic to ragweed (*J. d'Allergy* 4 : 384-388, juillet 1933).

ORIEL. — Further observations on biochemistry of asthmatic conditions with special reference to urinary protéose (*The Lancet* 2 : 406-416, 19 août 1933).

TUFT et BRODSKY. — Urinary Protéose in allergic conditions (*J. d'Allergy*, 4 : 534-539, septembre 1933).

Année 1934

WITEHEAD, DARLEY, DIEKMANN. — Thérapeutic use of urinary protéose (*Colorado Med.* 31 : 56-60, février 1934).

FARAGO. — Diagnostic and thérapeutic experiments with urinary protéose in allergic patients (*Orvosi Hetil*, 75 : 289-290, 31 mars 1934).

SCHUBE. — Use of autogenous urinary protéose in allergic conditions (*New. England, J. Med.* 210 : 682-683, 29 mars 1934).

BLACK et SHELMIANE. — Urinary Protéose in Allergy (*J. d'Allergy*, 5 : 573-382, mai 1934).

PRAUSNITZ. — Idiosynkrasy (*The Lancet*, 24 novembre 1934).

II. — Travaux français

Année 1930

GOUGEROT. — Dermatoses auto-anaphylactiques (autoxinides (érythémato-pigmentées fixes) (*Journal médical français*, mai 1930) et Archives dermato-syphilitique de la Clinique St-Louis, juin 1931 (n° 10, p. 293).

Année 1933

GATÉ, THIERS, CUILLERET et CHARPY. — Note préliminaire sur l'emploi thérapeutique de la protéose d'Oriel en dermatologie (*Bull. Soc. Franc. de Dermato et syph. Réunion dermatologique de Lyon*, 40, 1228-1233, juillet 1933).

THIERS. — Technique modifiée d'extraction de la protéose d'Oriel (*Réunion dermatologique de Lyon*, juillet 1933).

SAVY, THIERS et WELGERT. — Déséquilibre neuro-végétatif avec dermographisme, troubles vaso-moteurs des extrémités et crises d'asthme traité et amélioré par les injections de la protéose d'Oriel (*Lyon Médical*, 152, 692, 696, 17 décembre 1933).

JANSION H. — A propos de l'élimination dans l'urine des migraineux de principes hypophysaires et de la substance d'Oriel (*Bull. Soc. Médic. Hôp. de Paris*, 49, 1622, 1624, 25 décembre 1933).

FEUILLASTRE. — *Thèse de Paris*, 1933

GOUGEROT. — Nouveaux cas d'autoxinides érythémato-pigmentées fixes (*Société de Dermatologie*, 14 décembre 1933, n° 8, p. 1718) ; sensibilisations auto-toxiques (*Société de Dermatologie*, 14 décembre 1933, n° 8, p. 1648).

Année 1934

CHARPY J. — La substance d'Oriel dans les état allergiques (*Thèse de Lyon*).

GATÉ, THIERS, CUILLERET. — Nouvelles observations sur l'emploi de la substance P. d'Oriel en Dermatologie (*Bull. Soc. Franc. de Dermato. et syph. Réunion Dermatologique*, 41, 376, 380, mars 1934).

SAVY et THIERS. — La substance d'Oriel (*Presse Médicale*, 10 novembre 1934).

Année 1935

CLÉMENT SIMON. — Sur la substance d'Oriel (*Bulletin Médical*, 16 février 1935).

Mlle DEVILLERS. — Extraction de la substance d'Oriel (*Archives Hospitalières*, n° 4, 1935)

CHARPY J. — Contribution à l'étude des réactions secondes allergiques par la recherche de la substance d'Oriel (*Réunion Dermato. du 15 février. Bull. de Soc. de Dermato. et syph.*, mars).

SABY, RAYMOND et PAUJARD. — Note au sujet de quelques résultats expérimentaux concernant la substance P (*Réunion Dermatologique du 15 février. Bull. de S. D. S.*, mars 1935).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE I. — Travaux d'Oriel et de ses collaborateurs.	11
CHAPITRE II. — Les travaux de contrôle.....	20
CHAPITRE III. — Observations.....	27
CHAPITRE IV. — I. — Composition chimique et extraction	50
II. — Les tests cutanés.....	55
III. — Résultats thérapeutiques.....	60
IV. — Interprétation de la méthode.....	66
CONCLUSIONS.....	71
BIBLIOGRAPHIE.....	73
